MEDICINA USP

HC FMUSP

Medicina de Emergência

Abordagem Prática

Nova edição de

Emergências Clínicas

DISCIPLINA DE EMERGÊNCIAS CLÍNICAS
HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FMUSP

www.medicinadeemergencia.com.br

PROFESSOR TITULAR E COORDENADOR
Irineu Tadeu Velasco

EDITOR CHEFE
Rodrigo Antonio Brandão Neto

EDITORES
Heraldo Possolo de Souza
Lucas Oliveira Marino
Julio Flávio Meirelles Marchini
Júlio César Garcia de Alencar



13ª EDIÇÃO revisada, atualizada e ampliada







Medicina de Emergência

Abordagem prática

PROFESSOR TITULAR E COORDENADOR
Irineu Tadeu Velasco

EDITOR-CHEFE
Rodrigo Antonio Brandão Neto

EDITORES
Heraldo Possolo de Souza
Lucas Oliveira Marino
Julio Flávio Meirelles Marchini
Júlio César Garcia de Alencar



13ª EDIÇÃO
revisada, atualizada e ampliada

"A edição desta obra foi financiada com recursos da Editora Manole Ltda., um projeto de iniciativa da Fundação Faculdade de Medicina em conjunto e com a anuência da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP."

Editora gestora: Sônia Midori Fujiyoshi
Editora: Eliane Usui
Projeto gráfico: Departamento Editorial da Editora Manole
Editoração eletrônica: Luargraf Serviços Gráficos
Ilustrações: Luargraf Serviços Gráficos, Sírio José Braz Cançado e Ricardo Corrêa
Capa: Hélio de Almeida

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

M442
13. ed.
Medicina de emergência : abordagem prática / professor titular e coordenador Irineu Tadeu Velasco ; editor chefe Rodrigo Antonio Brandão Neto ; editores Heraldo Possolo de Souza ... [et al.]. - 13. ed., rev., atual. e ampl. - Barueri [SP] : Manole, 2019.

Inclui bibliografia e índice
ISBN 9788520457566

1. Primeiros socorros. 2. Emergências médicas. I. Velasco, Irineu Tadeu. II. Brandão Neto, Rodrigo Antonio. III. Souza, Heraldo Possolo de.

18-53381 CDD: 616.0252
CDU: 616-83.98

Meri Gleice Rodrigues de Souza - Bibliotecária CRB-7/6439

1ª edição – 2006
2ª edição – 2006. Reimpressão da 2ª edição – 2007
3ª edição – 2007. 1ª e 2ª reimpressões da 3ª edição – 2008; 3ª reimpressão da 3ª edição – 2009
4ª edição – 2009. Reimpressão da 4ª edição – 2009
5ª edição – 2010. 1ª e 2ª reimpressões da 5ª edição – 2010
6ª edição – 2011. Reimpressão da 6ª edição – 2011
7ª edição – 2012. 1ª e 2ª reimpressões da 7ª edição – 2012
8ª edição – 2013. Reimpressão da 8ª edição – 2013
9ª edição – 2014. Reimpressão da 9ª edição – 2014
10ª edição – 2015. Reimpressão da 10ª edição – 2015
11ª edição – 2016. Reimpressão da 11ª edição – 2016
12ª edição – 2017. Reimpressão da 12ª edição – 2018
13ª edição – 2019

Direitos adquiridos pela:
Editora Manole Ltda.
Avenida Ceci, 672 – Tamboré
06460-120 – Barueri – SP – Brasil
Tel.: (11) 4196-6000 – Fax: (11) 4196-6021
www.manole.com.br | https://atendimento.manole.com.br

Impresso no Brasil | *Printed in Brazil*

Sobre os editores

PROFESSOR TITULAR E COORDENADOR

Irineu Tadeu Velasco
Professor Titular da Disciplina de Emergências Clínicas do Departamento de Clínica Médica do Pronto-Socorro do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Médico Responsável do Laboratório de Investigação Médica – LIM 51 da Disciplina de Emergências Clínicas da FMUSP.

EDITOR-CHEFE

Rodrigo Antonio Brandão Neto
Médico Supervisor do Pronto-Socorro do HCFMUSP e do Programa de Residência de Medicina de Emergência do HCFMUSP. Doutorado em Ciências Médicas pelo HCFMUSP.

EDITORES

Heraldo Possolo de Souza
Professor-Associado da Disciplina de Emergências Clínicas do Departamento de Clínica Médica da FMUSP. Pesquisador Responsável pelo Laboratório de Investigação Médica – LIM 51 da Disciplina de Emergências Clínicas da FMUSP. Médico da Divisão de Clínica Médica de Emergência do HCFMUSP.

Lucas Oliveira Marino
Médico Assistente e Diarista do Pronto-Socorro do HCFMUSP. Intensivista pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB). Médico Diarista da UTI Geral do Hospital Nipo-Brasileiro. Doutorando da Disciplina de Emergências Clínicas do HCFMUSP.

Julio Flávio Meirelles Marchini
Médico Supervisor do Pronto-Socorro do HCFMUSP e Supervisor Suplente do Programa de Residência de Medicina de Emergência do HCFMUSP. Pós-Doutorado pela Harvard Medical School. Doutorado em Ciências pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP.

Júlio César Garcia de Alencar
Médico Assistente e Diarista do Pronto-Socorro do HCFMUSP. Doutorando da Disciplina de Emergências Clínicas do HCFMUSP. Professor Auxiliar do Departamento de Clínica Médica do HCFMUSP.

Sobre os autores

Adalberto Studart Neto
Médico Assistente da Divisão de Neurologia Clínica do HCFMUSP. Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia.

Adriano da Silva Machado
Especialização em Clínica Médica e Medicina Intensiva pelo HCFMUSP. Médico Diarista da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Universitário da USP.

Alfredo Nicodemos da Cruz Santana
Doutorado em Pneumologia pelo HCFMUSP. Professor Permanente do Mestrado da Escola Superior de Ciências da Saúde de Brasília/DF. Pneumologista do Hospital Regional da Asa Norte de Brasília/DF.

Amaro Nunes Duarte Neto
Infectologista e Patologista. Doutor em Ciências pela FMUSP. Médico Assistente da Disciplina de Emergências Clínicas do Pronto-Socorro e do Departamento de Patologia do HCFMUSP.

Ana Lúcia Monteiro Guimarães
Dermatologista. Médica Preceptora da Graduação do Departamento de Dermatologia do HCFMUSP (2017).

Anna Sara Shafferman Levin
Professora-Associada da FMUSP. Doutora em Doenças Infecciosas e Parasitárias pela FMUSP.

Antonio Adolfo Guerra Soares Brandão
Residência em Clínica Médica e em Hematologia e Hemoterapia na FMUSP. Médico Preceptor do Serviço de Hematologia e Hemoterapia do HCFMUSP. Médico Assistente do Serviço de Hematologia do HC-FMUSP e do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP).

Audrey Kruse Zeinad
Especialização em Clínica Médica e em Hematologia pelo HCFMUSP. Médica Assistente do Departamento de Hematologia e Hemoterapia do HCFMUSP.

Braian Valério Cassiano de Castro
Médico Residente de Medicina de Emergência no HCFMUSP.

Bruno Fukelmann Guedes
Residência em Neurologia no HCFMUSP. Médico Assistente do Departamento de Neurologia Clínica do HCFMUSP, do Grupo de Emergências Neurológicas, do Serviço de Interconsulta e do Ambulatório de Neuroinfecções do HCFMUSP.

Caio Godoy Rodrigues
Graduação em Medicina pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Residência em Clínica Médica no HCFMUSP. Preceptor da Disciplina de Emergências Clínicas do Departamento de Clínica Médica do HCFMUSP.

Caio Júlio César dos Santos Fernandes
Graduação em Medicina pela USP. Residência em Clínica Médica e Pneumologia na FMUSP. Preceptor da Disciplina de Pneumologia do HCFMUSP. Doutor em Ciências pela Disciplina de Pneumologia da FMUSP. Médico do Grupo de Circulação Pulmonar do InCor-HCFMUSP. Médico do ICESP e do Hospital Sírio-Libanês.

Carine Carrijo de Faria
Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Médica Residente de Medicina de Emergência no HCFMUSP.

Carla Andrade Petrini
Médica Assistente do Pronto-Socorro do HCFMUSP. Médica Cardiologista, Ecocardiografista e Especialista em Ultrassonografia *Point-of-Care*. Doutoranda da Disciplina de Emergências Clínicas do HCFMUSP.

Clécio Francisco Gonçalves
Médico Residente de Medicina de Emergência no HCFMUSP.

Diego Amoroso
Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de Mogi das Cruzes. Residente em Medicina de Emergência no HCFMUSP. Diretor da Associação Brasileira de Medicina de Áreas Remotas e Esportes de Aventura (ABMAR). Instrutor do *Advanced Wilderness Life Support* (AWLS). Membro do American College of Emergency Physicians (ACEP) e da European Society of Emergency Medicine (EnSEM). Membro Ativo da Seção de Pré-Hospitalar e da Associação Brasileira de Medicina de Emergência.

Edson Santos Ferreira Filho
Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Piauí. Residência Médica em Obstetrícia e Ginecologia na FMUSP. Foi preceptor e atualmente é colaborador da Disciplina de Ginecologia do HCFMUSP.

Eduardo Alher João
Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina da Unicamp. Residente em Medicina de Emergência no HCFMUSP. Médico Plantonista no Hospital Moysés Deutsch.

Eduardo Vieira da Motta
Graduação em Medicina pela USP. Residência Médica em Cirurgia Geral e em Obstetrícia e Ginecologia na FMUSP. Doutorado em Obstetrícia e Ginecologia e Oncologia Ginecológica pela FMUSP. Diretor Técnico do Pronto-Socorro de Ginecologia do HCFMUSP. Médico Ginecologista e Mastologista no Hospital Sírio-Libanês. Médico Ginecologista e Mastologista no Hospital Albert Einstein.

Emanuelle Roberta da Silva Aquino
Residência em Neurologia no HCFMUSP. Médica Preceptora do Departamento de Neurologia Clínica do HCFMUSP de 2016 a 2018. Médica Colaboradora do Ambulatório de Distúrbios Vestibulares e do Equilíbrio do HCFMUSP. Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia.

Eric Sabatini Regueira
Médico Residente de Medicina de Emergência no HCFMUSP.

Erika Satomi
Graduação em Medicina pela FMUSP. Residência em Clínica Médica e Geriatria no HCFMUSP. Especialização em Medicina do Sono e Medicina Paliativa.

Fabio Pires de Souza Santos
Graduação em Medicina pela USP. Residência Médica em Hematologia no HCFMUSP. Médico Visitante do Departamento de Leucemias do M.D. Anderson Cancer Center da Universidade do Texas. Realizou *fellowship* de Especialização Clínica em Leucemias, Mieloproliferações e Síndromes Mielodisplásicas no Departamento de Leucemias do M.D. Anderson Cancer Center. Médico Hematologista no Hospital Israelita Albert Einstein.

Fernanda Denadai Benatti
Residência em Cirurgia Geral e Cirurgia Vascular no HCFMUSP. Título de Especialista em Angiologia e Cirurgia Vascular pela Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular.

Fernando de Meo Dulcini
Graduação em Medicina pela Escola Paulista de Medicina (EPM)-Unifesp. Residência em Clínica Médica pela EPM-Unifesp. Médico Residente de Cardiologia pelo InCor-HCFMUSP.

Flavia Barros de Azevedo
Médica Assistente do Pronto-Socorro do HCFMUSP. Doutorado em Ciências Médicas pelo HCFMUSP. Professora Titular de Clínica Médica na Uninove-SP. Coordenadora da Medicina do *Campus* Guarulhos na Uninove.

Gabriel Taricani Kubota
Residência em Neurologia Clínica no HCFMUSP. Médico Preceptor do Programa de Residência Médica em Neurologia do HCFMUSP de 2017 a 2018.

Gabriela Pantaleão Moreira
Residência em Neurologia e Neurofisiologia Clínica/Eletroencefalograma no HCFMUSP. Complementação Especializada em Epilepsia.

Getúlio Daré Rabello (*in memoriam*)
Médico Assistente Doutor do Departamento de Neurologia Clínica do HCFMUSP.

Hassan Rahhal
Graduação pela Universidade Federal Fluminense. Residência em Clínica Médica pelo HCFMUSP. Médico Assistente da Disciplina de Emergências Clínicas do HCFMUSP. Hospitalista pelo Hospital Sírio-Libanês de São Paulo.

Herval Ribeiro Soares Neto
Residência em Neurologia Clínica no HCFMUSP. Médico Assistente do Grupo de Emergências Neurológicas, Ambulatório de Esclerose Múltipla e Neuroimunologia do HCFMUSP. Integrante da Equipe do Centro de Esclerose Múltipla do Hospital Israelita Albert Einstein.

José Victor Gomes Costa
Residência em Clínica Médica no HCFMUSP. Preceptor da Disciplina de Emergências Clínicas do Departamento de Clínica Médica do HCFMUSP.

Klícia Duarte Amorim
Médica Residente de Medicina de Emergência no HCFMUSP.

Lécio Figueira Pinto
Neurologista, integra os Grupos de Epilepsia e Emergências Neurológicas da Divisão de Clínica Neurológica do HCFMUSP. Coordenador de Ambulatório de Epilepsia Adulto do HCFMUSP.

Lucas Certain
Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP) da USP. Pós-Graduação em Medicina de Emergência no Hospital Israelita Albert Einstein. Médico Residente de Medicina de Emergência no HCFMUSP. Diretor Técnico do Serviço de Atendimento Móvel de Urgência (SAMU) Regional de Bragança Paulista. *Observership* PRO EMS/Paramedic – Cambridge/Massachusetts (EUA), Boston MedFlight – Boston/Massachusetts (EUA) e Departamento de Emergência do Massachusetts General Hospital – Harvard Medical School.

Luiz Ubirajara Sennes
Graduação em Medicina pela USP. Residência Médica em Otorrinolaringologia na USP. Foi Médico Preceptor da Clínica de Otorrinolaringologia do HCFMUSP. Realizou Estágio em Otorrinolaringologia na Universidade de Pittsburgh (EUA). Possui certificação nas áreas de atuação em Medicina do Sono e em Cirurgia Crânio-Maxilo-Facial. Doutorado e Livre-Docência pela FMUSP. Professor Doutor da Disciplina de Otorrinolaringologia do HCFMUSP. Professor-Associado no Programa de Progressão de Nível na Carreira Docente da USP. Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Otorrinolaringologia da USP desde 2006. Vice-Presidente da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial.

Maira Andrade Nacimbem Marzinotto
Graduação em Medicina pela FMUSP. Médica Chefe do Grupo de Pâncreas da Disciplina de Gastroenterologia Clínica e Médica Assistente da Enfermaria da Gastroenterologia Clínica do HCFMUSP. Coordenadora da Equipe de Gastroenterologia no Hospital São Camilo Pompeia.

Marcela Santana Devido
Residência em Clínica Médica no HCFMUSP. Residência em Cardiologia no InCor-HCFMUSP. Complementação Especializada em Cardiopatias Congênitas do Adulto no InCor-HCFMUSP. Médica Assistente da Disciplina de Emergências Clínicas do HCFMUSP.

Marcella Soares Pincelli
Dermatologista. Médica Preceptora da Graduação do Departamento de Dermatologia do HCFMUSP (2017 e 2018).

Marcello Menta Simonsen Nico
Professor-Associado do Departamento de Dermatologia da FMUSP. Médico Supervisor da Divisão de Dermatologia do HCFMUSP.

Marcelo Calderaro
Médico Neurologista do HCFMUSP. Especialização em Neurologia pelo HCFMUSP. Médico Neurologista do Hospital Samaritano.

Marcio Nattan Portes Souza
Residência em Neurologia pelo HCFMUSP. Membro Efetivo da Academia Brasileira de Neurologia. Assistente Colaborador do Ambulatório de Cefaleias do HCFMUSP.

Márcio Veronesi Fukuda
Residência em Clínica Médica pelo HCFMUSP. Especialista em Cuidados Paliativos pelo Instituto Pallium. Médico da Equipe de Cuidados Paliativos do HCFMUSP.

Maria Adelaide Abelgaria Pereira
Médica Doutora do Departamento de Endocrinologia do HCFMUSP.

Natalia Correa Vieira de Melo
Doutorado em Nefrologia pelo HCFMUSP. Professora Permanente do Mestrado da Escola Superior de Ciências da Saúde de Brasília/DF. Coordenadora da Residência de Nefrologia do Hospital Regional de Taguatinga/DF.

Nicole Inforsato
Cirurgiã Vascular e Endovascular no Pronto-Socorro de Cirurgia Vascular do HCFMUSP, no Hospital Geral de Pedreira e no Hospital São Camilo Ipiranga. Graduação em Medicina na FMUSP. Residência em Cirurgia Geral e Cirurgia Vascular e Endovascular no HCFMUSP. Médica Preceptora do Departamento de Cirurgia Vascular e Endovascular do HCFMUSP.

Patrick Aureo Lacerda de Almeida Pinto
Médico Assistente do Pronto-Socorro no HCFMUSP. Diarista da Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) no HCFMUSP. Professor Auxiliar do Departamento de Clínica Médica do HCFMUSP.

Pedro Perez Barbieri
Médico Residente de Medicina de Emergência no HCFMUSP.

Rafael Kitayama Shiraiwa
Médico Assistente da Disciplina de Emergências Clínicas e da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia do HCFMUSP.

Rafael Oliveira Ximenes
Residência Médica em Clínica Médica e em Gastroenterologia Clínica no HCFMUSP. Doutorado em Gastroenterologia pela FMUSP. Médico do Serviço de Gastroenterologia e Ecoendoscopia da Universidade Federal de Goiás.

Rafael Tomio Vicentini Otani
Graduação em Medicina pela FMUSP. Atua na linha de pesquisa de Neurologia Experimental no Laboratório de Investigação Médica 45 (LIM-45).

Raíza Dantas de Lira Oliveira
Residência em Oftalmologia pelo HCFMUSP. Médica Preceptora do Departamento de Oftalmologia do HCFMUSP em 2017. Especialização em Catarata, Retina Clínica e Cirúrgica e Plástica Ocular. Título de Especialista em Oftalmologia expedido pelo Conselho Brasileiro de Oftalmologia (CBO).

Rodrigo Costa Bonardi
Graduação em Medicina na Unicamp. Residência em Clínica Médica no HCFMUSP. Médico Assistente do Time de Resposta Rápida do Pronto-Socorro do Instituto Central do HCFMUSP.

Rodrigo Passarella Muniz
Médico Residente em Medicina de Emergência no HCFMUSP. Médico Intervencionista do SAMU de Santo André/SP.

Ronnyson Susano Grativvol
Residência em Neurologia e Neurofisiologia Clínica, com Ênfase em Eletroneuromiografia no HCFMUSP. Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia.

Sabrina Corrêa da Costa Ribeiro
Doutorado em Pneumologia pelo HCFMUSP. Médica Supervisora do Pronto-Socorro do HCFMUSP. Especialização em Cuidados Paliativos, Terapia Intensiva pela AMIB e em Emergência pela ABRAMEDE.

Taurino dos Santos Rodrigues Neto
Graduação em Medicina pela Universidade do Estado do Pará. Residência Médica em Oftalmologia na FMUSP. Médico Preceptor do Departamento de Oftalmologia do HCFMUSP.

Thiago Vicente Pereira
Graduado em Medicina pela USP. Residência em Clínica Médica no HCFMUSP. Preceptor da Disciplina de Emergências Clínicas do Departamento de Clínica Médica do HCFMUSP.

Victor Paro da Cunha
Médico Residente de Medicina de Emergência no HCFMUSP.

Vinicius Galdini Garcia
Residência em Clínica Médica pelo HCFMUSP. Médico Residente de Medicina Intensiva no HCFMUSP.

Sumário

Seção II – Sinais e sintomas no departamento de emergência

Seção III – Emergências cardiovasculares

Seção VI – Emergências neurológicas

Seção VII – Emergências relacionadas ao trauma

Seção VIII – Emergências hepáticas e gastrointestinais

Seção IX – Emergências nefrológicas e urológicas

Seção X – Emergências metabólicas

Seção XI – Emergências hematológicas e oncológicas

Seção XII – Emergências reumatológicas

Seção XIII – Emergências oftalmológicas e otorrinolaringológicas

Seção XIV – Causas externas

Seção XV – Emergências ginecológicas e obstétricas

Seção XVI – Emergências dermatológicas

Seção XVII – Cuidados paliativos no departamento de emergência

Dedicatórias

Dedico às minhas filhas Cristiane, Giuliana e Patricia, à minha neta Dora e à minha mulher Sandra; sem elas, nada seria possível.

Irineu Tadeu Velasco

Para minha esposa Andréia, mulher forte e corajosa, que consegue superar as maiores dificuldades com a cabeça erguida e o coração aberto.
E para nossas filhas Lúcia e Júlia, que nos ensinaram o que é o maior amor do mundo.

Rodrigo Antonio Brandão Neto

Para Cristina e Fernanda.

Heraldo Possolo de Souza

Ao meu pai, Gerson, meu exemplo de retidão, caráter e perseverança.
À minha mãe, Ludmila, fonte infinita de amor e carinho.
Ao meu irmão, Eduardo, meu grande amigo e minha referência como médico.
À minha noiva, Carolina, o maior presente que a vida me proporcionou.

Lucas Oliveira Marino

Para minha esposta Fernanda e minhas filhas Helena e Alice.

Julio Flávio Meirelles Marchini

Para d. Darcy (*in memoriam*), minha avó, que me ensinou a velejar nas águas tormentosas da vida com a coragem de um navegador e os pés descalços de um pescador...
Para papai, mamãe, Alex e Ju, que comigo dividem o barco e acalmam as águas.

Júlio César Garcia de Alencar

Agradecimentos

Ao terminarmos esta edição, nós, os editores, não poderíamos deixar de agradecer a todos os autores e colaboradores deste projeto. A contribuição de cada um com o conhecimento e a didática foi inestimável.

A todos que lutaram para tornar a Medicina de Emergência uma especialidade médica reconhecida, nosso muito obrigado! Lembramos que a jornada continua e é árdua, mas recompensadora, desde o seu trajeto até o final da estrada.

Não podemos esquecer de agradecer aos verdadeiros heróis – médicos, enfermeiros, outros profissionais da saúde e colaboradores que trabalham nos departamentos de emergência –, esta obra foi realizada pensando em vocês.

Agradecemos ainda aos nossos alunos e residentes, alguns já colaboradores, outros futuros colaboradores em novas edições deste projeto: vocês são a nossa inspiração!

Por fim, agradecemos aos nossos pacientes, que são o motivo disso tudo e que nos permitem, ao tentarmos ajudá-los, aprender mais sobre este campo difícil e apaixonante que é a Medicina de Emergência.

Apresentação

A 13ª edição de *Medicina de Emergência – Abordagem Prática* tem muitas novidades!

São 119 capítulos (22 a mais que a edição anterior) abordando os diversos campos da Medicina de Emergência, ampliando seu escopo além das emergências clínicas, que eram o foco inicial das primeiras edições. O novo projeto gráfico permitiu expandir o conteúdo didático sem aumentar o tamanho do livro, tornando-o mais prático e fácil de manusear.

Entre os novos capítulos, foram incluídos "Abordagem inicial ao paciente politraumatizado", "Afogamento", "Cuidado paliativo na emergência" e "Comunicação no departamento de emergência".

A abordagem da Medicina de Emergência neste livro foi elaborada com base na prática diária de nossa instituição, fundamentada pelos nossos protocolos assistenciais baseados em evidências científicas.

Nesta edição valorizamos a tomada de decisão! Além de trazer a fisiopatologia, o diagnóstico e o tratamento das diversas condições que podem levar o paciente a procurar o departamento de emergência, de forma inédita, orientamos as indicações de internação hospitalar, a solicitação de leito em unidade de terapia intensiva e o seguimento ambulatorial ou cirúrgico dos pacientes.

Com essas mudanças, queremos aproximar os leitores da experiência de ensino de nossa instituição.

Agradecemos a confiança e desejamos uma boa leitura!

Os editores

Prefácio

A Medicina de Emergência foi reconhecida como especialidade médica no Brasil em 2016. A regulamentação das especialidades médicas no Brasil é feita pela Comissão Mista de Especialidades, um colegiado composto por representantes da Associação Médica Brasileira, do Conselho Federal de Medicina e da Comissão Nacional de Residência Médica.

Apesar de iniciativas consolidadas em vários estados, como o Curso de Especialização em Medicina de Emergência do Hospital de Pronto Socorro de Porto Alegre, iniciado em 1996, a discussão sobre o reconhecimento da Medicina de Emergência como especialidade se arrastou por anos, por força de conflitos entre sociedades de especialidades que possuem interface com o atendimento de emergência, como a Clínica Médica, a Cirurgia Geral e a Ortopedia, entre outras. Também foi motivo de polêmica o modelo a ser adotado no treinamento: se seria complementar ao treinamento em especialidades correlatas (já existia a Área de Atuação em Medicina de Urgência, com pré-requisito em Clínica Médica), ou se seria um treinamento específico, com acesso direto após a graduação e formação mista nas diversas áreas de interface, como no modelo americano.

Após a aprovação da nova especialidade em 2016, automaticamente foi criada uma nova vaga no Conselho Científico da Associação Médica Brasileira. Após edital e processo seletivo conduzido pelo próprio Conselho, a Associação Brasileira de Medicina de Emergência (Abramede), fundada em 2008, foi escolhida como a associação oficial para a nova especialidade. A entidade foi premiada pela legitimidade, visto que defendia o modelo de formação específico para a área e com acesso direto desde a sua fundação.

Neste novo cenário, os grandes serviços de emergência organizaram seus programas de treinamento, os credenciaram junto à Comissão Nacional de Residência Médica e iniciaram suas atividades. O Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, tendo como base a Disciplina de Emergências Clínicas, fundada em 1992, abriu o maior programa de treinamento do Brasil, com 12 vagas anuais.

A Medicina de Emergência nasce com a missão de qualificar a assistência nos pronto-socorros brasileiros, assim como de valorizar a prática dos profissionais médicos e não médicos que atuam no mais crítico setor do sistema de saúde. Neste sentido, é muito pertinente a iniciativa dos colegas Irineu Tadeu Velasco, Rodrigo Antonio Brandão Neto, Heraldo Possolo de Souza, Lucas Oliveira Marino, Julio Flávio Meirelles Marchini e Júlio César Garcia de Alencar em editar este livro, que nasce como referencial teórico para a nova especialidade, contribuindo para a disseminação do conhecimento não só entre os especialistas, mas também para os milhares de médicos que atuam em nossos pronto-socorros.

José Luiz Bonamigo Filho
Supervisor do Programa de Residência Médica
em Medicina de Emergência do
Hospital Israelita Albert Einstein
Diretor da Associação Médica Brasileira

Seção I

Abordagem inicial do paciente grave

1

Abordagem inicial do paciente grave não traumatizado

Heraldo Possolo de Souza
Rodrigo Antonio Brandão Neto
Lucas Oliveira Marino
Júlio César Garcia de Alencar

Pontos importantes

- A abordagem inicial do paciente grave deve ser feita de maneira rápida e sistemática.
- As escalas de triagem auxiliam na identificação de pacientes potencialmente graves no departamento de emergência (DE).
- Os pacientes graves no DE apresentam alterações que podem envolver o nível de consciência, a hemodinâmica e a respiração. Assim, quando o paciente é referenciado para sala de emergência, essas alterações devem ser pesquisadas sistematicamente.
- No exame físico, alguns sinais específicos devem ser observados, pois podem indicar maior gravidade do caso, como estado mental alterado, bradicardia grave (< 40 bpm), tempo de enchimento capilar > 4 s, dispneia e cianose de extremidades.
- Em pacientes com alteração de nível de consciência é importante reconhecer a presença de lesões difusas ou multifocais do sistema nervoso central (SNC) ou a presença de encefalopatias focais, quer por lesões supratentoriais, quer por lesões infratentoriais.
- Na maior parte das vezes, os pacientes com alteração de nível de consciência apresentam encefalopatia difusa ou multifocal. Em algumas situações podem ser necessários exame de imagem do encéfalo e avaliação pelo neurologista.
- Ao se avaliar o paciente grave, deve-se verificar se o paciente está respirando normalmente. Se não, a primeira medida é checar obstrução de vias aéreas.
- A insuficiência respiratória aguda (IRpA) é uma síndrome clínica definida pela incapacidade do organismo em realizar as trocas gasosas de forma adequada, de instalação aguda, decorrente da disfunção em um ou mais dos componentes do sistema respiratório. Ela é definida gasimetricamente por PaO_2 < 60 mmHg [ou SpO_2 < 90%] ou $PaCO_2$ > 45 ou 50 mmHg.
- Alterações circulatórias e de perfusão são muito importantes na avaliação inicial do paciente grave. A abordagem inicial inclui exame clínico dirigido e monitorização dos parâmetros mais importantes (pressão arterial, cardioscopia e eletrocardiograma de 12 derivações e oximetria).

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

Os médicos emergencistas devem desenvolver a capacidade de reconhecer o paciente com potencial de gravidade de forma precisa. A abordagem do paciente grave deve ser feita de maneira rápida e sistemática. O objetivo inicial é chegar a um diagnóstico sindrômico o mais breve possível.

Os pacientes com quadros graves no departamento de emergência (DE) apresentam alterações que podem envolver o nível de consciência, as vias aéreas, a respiração e alterações circulatórias (Figura 1). Assim, quando o paciente é referenciado para a sala de emergência, essas alterações devem ser pesquisadas sistematicamente.

O DE é provavelmente o setor hospitalar com maiores problemas em sua estrutura. A demanda incontrolada e a ausência de leitos para internação levam à superlotação, com consequente prejuízo para a assistência. Os pacientes são frequentemente de alta complexidade e podem apresentar patologias potencialmente fatais.

ESCALAS DE TRIAGEM

Um dos principais objetivos no atendimento ao paciente grave é otimizar e adequar o tempo de espera pelo atendimento às necessidades e à gravidade da condição médica e reduzir o impacto negativo no prognostico de uma demora no atendimento. Assim,



FIGURA 1 Locais para estimulação física.

há a necessidade de identificar os pacientes com maior risco de morte ou complicações graves e otimizar o seu fluxo. O *Emergency Severity Index* (ESI) e o Sistema de Classificação de Risco Manchester (MTS) são sistemas de triagem que auxiliam na criação de fluxos específicos para os pacientes. Outras estratégias derivadas da classificação de risco, como o *fast track*, também são potencialmente úteis na otimização de fluxo de pacientes com quadros de menor gravidade, mas dependem da criação de equipes específicas e de um espaço predeterminado no DE para o seu funcionamento correto.

A triagem é uma atividade prioritária no DE em situações de alta demanda, pois classificar as urgências e as emergências é mandatório para diminuir desfechos adversos em pacientes graves. Por outro lado, não costuma ser necessária se não existe grande demanda e o atendimento médico é imediato, independentemente da queixa.

A triagem pode ser realizada através da queixa principal do paciente ou de acordo com os seus sinais vitais, não existindo um consenso na literatura de qual estratégia tem maior benefício. Fitzgerald demonstrou vantagem nas escalas de triagem em 5 níveis ao invés de 3. A partir da base desenvolvida por esse e outros estudos, as principais escalas de triagem no mundo foram desenvolvidas, incluindo o ESI, o MTS, a *Australia Triage Scale* e a *Canadian Emergency Department Triage and Acuity Scale*. Essas escalas apresentam boa acurácia em predizer desfechos adversos, boa reprodutibilidade e alta concordância interobservadores.

Em relação a desfechos no DE, a evidência da literatura é relativamente pobre. Um estudo sugeriu que o tempo para o atendimento de pacientes com síndrome coronariana aguda diminuiu com o uso do MTS. Outro estudo sugeriu que o uso de escalas de triagem, apesar de não diminuir o número de pacientes que deixam o serviço sem serem vistos, foi associado a menor gravidade de pacientes no subgrupo que não foi visto pelo médico. Um outro estudo avaliou a performance do MTS e não encontrou diminuição do tempo de espera, mas melhor distribuição desse tempo entre as diferentes classificações de risco. Assim, é consenso que escalas de triagem conseguem diminuir o tempo de atendimento para pacientes graves.

Uma estratégia para melhorar a performance das escalas de triagem é a incorporação de dados adicionais, como sinais de alerta no exame físico, que, caso estejam alterados, modificariam a classificação. Um estudo sugeriu que o uso desses sinais aumenta a acurácia e a sensibilidade das escalas.

AVALIAÇÃO DO NÍVEL DE CONSCIÊNCIA

A primeira avaliação no paciente grave sem sinais evidentes de traumatismo é a do nível de consciência. Consciência é definida como perfeito conhecimento de si próprio e do ambiente ao redor. A inconsciência ou coma é definida como um estado de sono resultante de uma gama diversa de etiologias e patologias. As alterações da consciência são comuns na prática clínica e possuem alta morbidade e mortalidade, o que justifica o diagnóstico e o tratamento apropriado de maneira rápida. No estado de coma, o paciente não pode ser despertado, sendo completamente inconsciente e insensível aos estímulos externos, com a exceção de respostas

motoras como abertura ocular ou retirada do membro com estímulos dolorosos.

Na avaliação inicial no DE de pacientes alertas e responsivos, deve-se realizar anamnese e exame físico. Já em pacientes inconscientes e arresponsivos deve-se realizar a medida de glicemia capilar e a correção de possível hipoglicemia como primeiras medidas obrigatórias. Pacientes comatosos por definição são incapazes de relatar suas histórias, tornando necessária a coleta de informações com familiares, testemunhas, paramédicos ou outros profissionais que participaram do atendimento inicial. Aspectos importantes da história incluem sintomas recentes, histórico de doenças, cirurgia ou tratamentos recentes e histórico de medicamentos. São passos no atendimento destes pacientes:

Determinar irresponsividade

Se o paciente estiver de olhos fechados, deve-se tentar determinar se há ou não responsividade a estímulos ambientais. Uma abordagem para avaliar as respostas incluiria os seguintes passos:

- Avaliação de resposta com estímulo verbal com perguntas diretas como: "você pode me ouvir?" ou "você está bem?".
- Avaliação de resposta com estímulo tátil nas mãos ou na face.
- Avaliação de resposta com estímulo doloroso, mas que não cause dano, como exercer pressão sobre o leito ungueal.

Utilizar instrumentos para determinar o nível de consciência

A avaliação neurológica inicial deve necessariamente tentar determinar o nível de consciência e, para isso, o instrumento mais utilizado é a escala de coma de Glasgow (ECG), que é resumida na Tabela 1. Os locais de estimulação estão na Figura 2.

Alguns cuidados devem ser tomados ao se realizar o ECG, como verificar se não existem fatores

TABELA 1 Escala de coma de Glasgow

Resposta ocular		
Critério	Classificação	Pontos
Olhos abertos previamente à estimulação	Espontânea	4
Abertura ocular após ordem em voz normal ou em voz alta	Ao som	3
Abertura ocular após estimulação na extremidade dos dedos (aumentando a intensidade por 10 s)	À pressão	2
Ausência de abertura ocular, sem fatores de interferência	Ausente	1
Olhos fechados devido a fator local	Não testável	NT
Resposta verbal		
Critério	Classificação	Pontos
Resposta adequada relativamente ao nome, local e data	Orientada	5
Resposta não orientada, mas comunicação coerente	Confusa	4
Palavras isoladas, inteligíveis	Palavras	3
Apenas gemidos ou ruídos ininteligíveis	Sons	2
Ausência de resposta audível, sem fatores de interferência	Ausente	1
Fator que interfere com a comunicação	Não testável	NT
Resposta motora		
Critério	Classificação	Pontos
Cumprimento de ordens com duas ações	Às ordens	6
Elevação da mão acima da clavícula, ao estímulo na cabeça ou pescoço	Localizadora	5
Flexão rápida do membro superior no nível do cotovelo, padrão predominante não anormal	Flexão normal (ver Figura 3)	4
Flexão do membro superior no nível do cotovelo, padrão predominante claramente anormal	Flexão anormal	3
Extensão do membro superior no nível do cotovelo	Extensão	2
Ausência de movimentos dos membros superiores ou inferiores, sem fatores de interferência	Ausente	1
Fator que limita resposta motora	Não testável	NT



FIGURA 2 Características da resposta em flexão normal ou anormal.

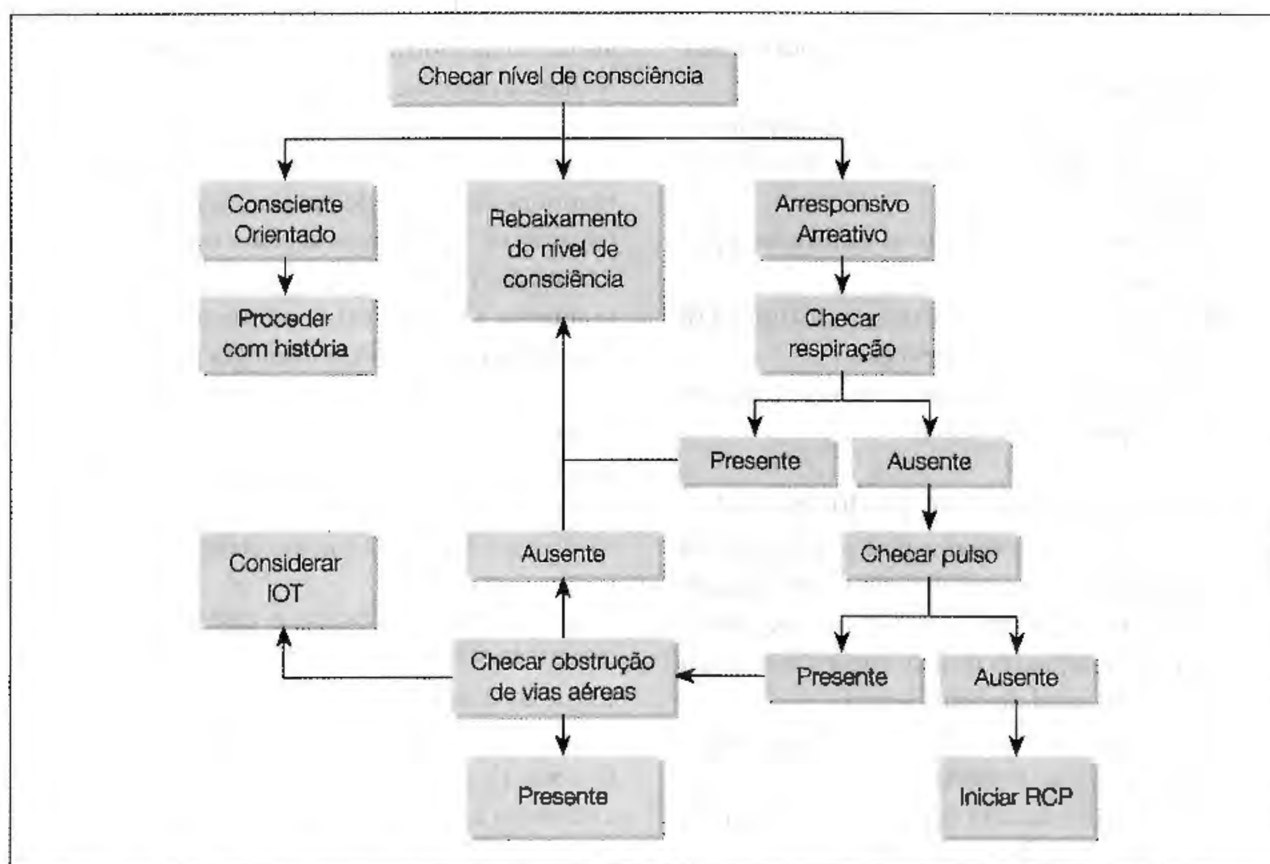


FIGURA 3 Avaliação inicial do paciente grave.

limitantes à aplicação, como surdez que impeça ouvir as ordens, por exemplo. Pontuar sempre o valor máximo obtido pelo paciente.

Recentemente foi proposta a inclusão da avaliação pupilar na ECG, retirando pontos do escore final conforme resposta pupilar. Assim, teríamos:

- Resposta pupilar inexistente: nenhuma pupila reage à luz (2 pontos).Resposta pupilar parcial: uma pupila reage à luz (1 ponto).
- Resposta pupilar total: ambas as pupilas reagem à luz (0 pontos).

Assim, se houver ausência de resposta pupilar bilateral, deve-se retirar dois pontos do escore final da ECG. Essa atualização da ECG está validada para pacientes com trauma de SNC, mas ainda carece de validação em pacientes clínicos.

Resposta motora

A presença de sinais motores focais, geralmente assimétricos, sugere patologia estrutural, com raras exceções. A função motora é avaliada por estímulos nocivos, e é importante distinguir entre as respostas

reflexas e o ato motor voluntário. As respostas reflexas são de retirada, flexão ou extensão em resposta ao estímulo. Pode-se avaliar a resposta motora com:

- Observação da movimentação espontânea do paciente.
- Pesquisa de reflexos com atenção à sua presença, simetria e se existem sinais patológicos como o sinal de Babinski.
- Pesquisa do tônus muscular pela movimentação passiva, com atenção a hipertonia, hipotonia e paratonia.
- Observação dos movimentos apresentados pelo paciente à estimulação dolorosa (leito ungueal, região supraorbitária e esterno).
- Com isso, caracterizamos alguns padrões motores localizatórios:
- Hemiparesia dimidiada com comprometimento facial ipsilateral: sugere lesão acima da ponte contralateral.
- Decorticação: sugere lesão ou disfunção supratentorial extensa.
- Descerebração: sugere lesão ou disfunção de tronco cerebral ou até diencéfalo.
- Ausência de resposta motora: sugere lesão periférica, pontina ou bulbar.

Avaliação de pupilas e de fundo de olho

A fundoscopia pode revelar achados diagnósticos, como papiledema, em pacientes com crise hipertensiva e síndrome de encefalopatia posterior reversível.

Alterações pupilares podem sugerir a etiologia da alteração do nível de consciência:

- Pupilas puntiformes (< 2 mm): intoxicação por opioide ou lesão pontina.
- Pupilas médio-fixas (4-6 mm) que não respondem à luz: lesão de mesencéfalo.
- Pupilas midriáticas (> 8 mm): intoxicação por anfetaminas ou cocaína ou acometimento do nervo oculomotor.
- Pupila fixa unilateral: lesão do terceiro nervo craniano (oculomotor).

Padrão respiratório

Na maioria das vezes essa avaliação é pouco informativa em relação à etiologia da alteração do nível de consciência. As seguintes anormalidades de padrão respiratório podem ser úteis:

- Respiração de Cheyne-Stokes: pode ocorrer em muitas patologias e não é útil no diagnóstico diferencial da etiologia do coma.
- Respiração atáxica (respiração de Biot): padrão anormal de respiração caracterizada por grupos de inspirações seguidas de períodos regulares ou irregulares ou apneia e indica lesão em regiões inferiores, como o bulbo.
- Hiperventilação neurogênica central: padrão anormal de respiração profunda e rápida de pelo menos 25 respirações por minuto e indica uma lesão na ponte ou no mesencéfalo.

Avaliação de nervos cranianos e musculatura ocular extrínseca

Alterações de pares cranianos podem ocorrer associadas às alterações do nível de consciência, e a avaliação da motricidade ocular extrínseca faz parte dessa avaliação.

Nos pacientes inconscientes, o exame da motricidade ocular extrínseca deve ser realizado pela manobra dos olhos de boneca ou reflexo oculocefálico. Se os movimentos oculares estão preservados, a transição pontomesencefálica está provavelmente íntegra. Quando existe comprometimento dos movimentos oculares, a etiologia provável é lesão estrutural infratentorial, como lesões de tronco, sejam primárias ou secundárias. Se a alteração é do olhar horizontal, possivelmente a lesão é pontina. Se a alteração é do olhar conjugado vertical, é provável que a lesão seja mesencefálica.

Investigação etiológica e diferenciação de encefalopatia focal e difusa

Existe uma ampla variedade de diagnósticos diferenciais que podem cursar com alteração do nível de consciência. Em cerca de dois terços dos casos, a etiologia é tóxico-metabólica-infecciosa, causando uma encefalopatia difusa.

Pacientes com encefalopatia e dados sugestivos de lesões focais (p. ex., hemiplegia, paralisia facial ou disartria) devem sempre ser submetidos a exame de imagem intracraniano. Com exceção de alguns casos de hipoglicemia, encefalopatia hepática e uremia, o achado de encefalopatia focal se relaciona a causas estruturais.

A tomografia (TC) de crânio sem contraste é realizada em todos os casos em que a causa da alteração do nível de consciência não é rapidamente identificada por história ou outros dados. Em caso de dúvida diagnóstica, a ressonância magnética (RM) de crânio pode ser realizada. Alguns exemplos de achados de imagem nestes pacientes incluem:

- Hemorragia subaracnóidea: hemorragia nos espaços liquóricos (cisternas, convexidade) complicada por hidrocefalia em cerca de 20% dos casos. TC tem sensibilidade de 98% quando realizada em até 12 horas após o início dos sintomas.
- Hematoma subdural: imagem em forma de foice ou crescente.
- Acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico: a primeira alteração observada é a perda de diferenciação entre substância cinzenta e branca.
- Tumores cerebrais: na TC podem apresentar lesão hipodensa, geralmente cercada por edema (devido à quebra da barreira hematoencefálica).
- Hidrocefalia: dilatação dos ventrículos.

Está indicada a realização de punção liquórica (LCR) nos casos em que o diagnóstico não se esclarece com o exame de imagem ou inicialmente em pacientes com suspeita de infecção do SNC. Além de fornecer a medida da pressão intracraniana, a análise do LCR auxilia no diagnóstico de doenças inflamatórias, infecciosas, vasculares (como hemorragia subaracnóidea [HSA]) e neoplásicas do SNC. Em geral, a TC precede a punção do LCR devido ao risco de herniação com a punção. Por isso, deve-se atentar para a existência de sinais radiológicos de hipertensão intracraniana grave. A Tabela 2 cita os principais exames laboratoriais indicados na avaliação de pacientes com alteração do nível de consciência.

Na Tabela 3 é resumido o diagnóstico diferencial em pacientes com alteração do nível de consciência.

TABELA 2 Exames complementares em alteração do nível de consciência

Glicemia capilar (primeira medida)
Glicemia sérica
Ureia, creatinina e aletrólitos (principalmente sódio, cálcio e magnésio)
Cálcio
Transaminases hepáticas, bilirrubinas, coagulograma (principalmente o INR) e enzimas canaliculares
Exames toxicológicos
Eletrocardiograma (ECG)
Radiografia do tórax
Gasometria arterial, eventualmente com mensuração do monóxido de carbono
Considerar a avaliação de função tireoidiana e adrenal

INR: razão normatizada internacional.

TABELA 3 Diagnóstico diferencial da alteração do nível de consciência

1. Alterações metabólicas: - Hipoglicemia - Hiperglicemia - Hiponatremia - Hipernatremia - Hipercalcemia - Insuficiência adrenal - Hipotireoidismo - Hipercapnia - Uremia - Sepse - Encefalopatia hepática	2. Alterações neurológicas: - Acidente vascular cerebral - Hemorragia cerebral - Tumor cerebral - Linfoma cerebral - Metástases cerebrais - Abscesso cerebral - Edema cerebral - Hidrocefalia - Trauma craniano
3. Alterações cerebrais difusas: - Convulsão - Álcool - *Overdose* de drogas - Intoxicação - Hipotermia - Síndrome neuroléptica maligna - Infecção do sistema nervoso central - Síndrome serotoninérgica	4. Causas psiquiátricas

Manejo do paciente com alteração do nível de consciência

O manejo terapêutico deve ser realizado paralelamente à avaliação diagnóstica.

A abordagem deve priorizar as vias aéreas, respiração e circulação (ABC: *Airway, Breath, Circulation*). Se houver história ou suspeita de trauma, a coluna vertebral deve ser imobilizada. A intubação deve ser considerada em pacientes que estão inconscientes a ponto de não se conseguir proteger a via aérea, mantê-la pérvia (por queda de língua, por exemplo) ou que têm respiração ineficaz e hipoxemia.

Uma das primeiras medidas específicas em pacientes com alteração do nível de consciência é checar a glicemia capilar. Quando não for possível aferi-la rapidamente pode-se empiricamente realizar um *bolus* endovenoso de glicose hipertônica. Em pacientes etilistas pesados, o *bolus* de glicose deve ser precedido por reposição de tiamina para evitar encefalopatia de Wernicke (caracterizada por confusão mental, ataxia e alterações de motricidade ocular, choque e até coma).

Se houver suspeita de hipertensão intracraniana, o paciente deve ser colocado em posição de 30º. Enquanto a avaliação ABC é realizada, deve-se obter acesso intravenoso (IV), oximetria para monitorar a saturação de oxigênio e iniciar a oxi-

genoterapia se indicado. A hipotensão deve ser inicialmente tratada com ressuscitação volêmica, mas com a consideração de uso de suporte vasopressor ou inotrópico precoces.

O tratamento específico depende da etiologia do rebaixamento do nível de consciência (RNC) subjacente. Nos casos em que houver suspeita clínica de toxicidade podem ser utilizados antídotos específicos:

- Intoxicação por opioides: naloxone (0,4 e 2 mg IV) deve ser administrada.
- Intoxicação por benzodiazepínicos: administração de flumazenil pode ser realizada, mas o uso está contraindicado em pacientes com história de convulsões.

O uso indiscriminado desses antídotos deve ser evitado. Maiores detalhes na abordagem das intoxicações são discutidos em capítulos específicos.

VIAS AÉREAS E INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA

Ao se avaliar o paciente grave, deve-se verificar se o paciente está respirando normalmente. Se não, a primeira medida é checar se há obstrução de vias aéreas:

- Checar qualquer ruído anormal (estridor laríngeo, sibilos etc.).
- Observar diretamente a cavidade oral e retrofaringe à procura de possíveis causas de obstrução (sangue, vômitos, corpo estranho etc.).
- Procurar por sinais externos de trauma (escoriações ou hematomas, edema ou enfisema subcutâneo).
- Checar outros sinais de obstrução de vias aéreas (movimentos abdominais paradoxais, uso de musculatura acessória, hipoxemia, ocorre tardiamente e é sinal de extrema gravidade).
- Excluir a obstrução por queda da língua, elevando o queixo e colocando o paciente em posição de hiperextensão cervical (desde que excluído trauma).

Insuficiência respiratória não reversível com tratamento inicial ou hipoxemia persistente, apesar de oferta de oxigênio suplementar em fluxo adequado, são indicações de intubação orotraqueal (IOT). Esses são diagnósticos sindrômicos que devem levar em consideração o estado geral do paciente, a saturação de oxigênio por oximetria de pulso e o padrão ventilatório. Devem ser procurados sinais de desconforto ou insuficiência respiratória:

- Dispneia ou taquipneia (atentar que bradipneia ou respiração de Cheyne-Stokes são sinais tardios e representam maior gravidade).

Movimentos respiratórios anormais:

- Movimentos paradoxais podem indicar obstrução de vias aéreas ou instabilidade da caixa torácica.
- Movimentos unilaterais podem indicar pneumotórax, derrame pleural ou atelectasia.
- Uso de musculatura acessória sugere broncoespasmo.
- Hipoxemia (oximetria de pulso < 90%).
- Evidência visual de hemorragia pulmonar ou aspiração.
- Percussão com hipertimpanismo ou macicez.
- Ausculta anormal (sibilos, estertores etc.).
- Observar a tosse (se necessário, pedir para paciente tossir) e o aspecto de secreção.

INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA AGUDA

A insuficiência respiratória aguda (IRpA) é uma síndrome clínica definida pela incapacidade do organismo em realizar trocas gasosas de forma adequada, de instalação aguda, decorrente da disfunção em um ou mais dos componentes do sistema respiratório (parede torácica, pleura e diafragma, vias aéreas, alvéolos, circulação pulmonar, sistema nervoso central e periférico). É definida gasometricamente por PaO_2 < 60 mmHg (ou SpO_2 < 90%) ou $PaCO_2$ > 45 ou 50 mmHg. A Tabela 4 resume os parâmetros utilizados para avaliar pacientes com desconforto ou insuficiência respiratória.

A insuficiência respiratória pode ser classificada em:

- Tipo 1: hipoxêmica (PaO_2 < 60mmHg/$PaCO_2$ < 45 mmHg):
  - Há falência primária na oxigenação.
  - Desenvolvida em condições em que a ventilação se encontra preservada: a hipoxemia é decorrente de alteração na relação ventilação/perfusão (V/Q) – efeito *shunt* ou espaço morto – ou na difusão dos gases pela membrana alveolocapilar.
  - Gasometria arterial: hipoxemia está sempre presente, sem hipercapnia. A $PaCO_2$ pode estar baixa na tentativa de se compensar a hipoxemia com hiperventilação.
- Tipo 2: hipercápnica (PaO_2 < 60 mmHg/$PaCO_2$ > 45 mmHg):

TABELA 4 Parâmetros que podem ser utilizados para avaliar pacientes com desconforto ou insuficiência respiratória

Parâmetro	Particularidades
$SatO_2$	Proporção de hemácias cuja hemoglobina está ligada a O_2 Medida pela oximetria de pulso ou gasometria arterial Limiar de normalidade pouco claro: $SatO_2$ > 92-95% (DPOC → 88-92%)
PaO_2	O_2 dissolvido no plasma: medido pela gasometria arterial Limiar de normalidade também pouco claro → PaO_2 > 80 mmHg
Gradiente alvéolo-arterial de O_2 (gradiente A-a)	Diferença entre O_2 alveolar (PAO_2) e arterial (PaO_2) Valor normal esperado = 4 + idade/4 ou 2,5 + (0,21 × idade) Exige FiO_2 (fração inspirada de O_2) conhecida para o seu cálculo Em ar ambiente, na pressão atmosférica de São Paulo, o valor encontrado é 130 – (PaO_2 + $PaCO_2$)
PaO_2/FiO_2	Habitualmente utilizada em pacientes em ventilação mecânica Valor normal entre 300-500 mmHg; < 200 mmHg sugere grave hipoxemia

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica.

- Hipercapnia é definida como $PaCO_2$ > 45 mmHg.
- A pressão parcial de CO_2 é diretamente proporcional à sua produção (VCO_2) e inversamente proporcional à ventilação alveolar (eliminação de CO_2). A ventilação alveolar é dependente da ventilação minuto e da relação entre espaço morto e volume corrente. Aumento do espaço morto e redução da ventilação minuto são causas comuns de hipercapnia; aumento da produção de CO_2 raramente resulta em hipercapnia importante devido aos mecanismos de compensação.

Manejo do paciente com insuficiência respiratória aguda

O manejo de pacientes com IRpA inclui:

1. Suplementação de oxigênio como medida de suporte se hipoxemia.
2. Abordagem direcionada ao fator precipitante.
3. Considerar ventilação não invasiva (VNI) se:
   - Dispneia moderada a grave, frequência respiratória (FR) 24-30 irpm, sinais de aumento do trabalho respiratório, uso de musculatura acessória.
   - Gasometria: $PaCO_2$ > 45 mmHg ou piora em relação ao basal em retentores crônicos; hipoxemia grave (relação PaO_2/FiO_2 < 200 mmHg).

A ventilação não invasiva (VNI) tem benefícios demonstrados nas seguintes indicações:

1. Exacerbação de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) com acidose respiratória ($PaCO_2$ > 45 mmHg ou pH < 7,3).
2. Edema pulmonar cardiogênico.
3. IRpA hipoxêmica em pacientes imunossuprimidos (benefício questionável).
4. Extubação de alto risco (idade > 65 anos; insuficiência cardíaca congestiva [ICC]; DPOC, APACHE II > 12).

Considerar utilização de ventilação invasiva em pacientes com alteração de nível de consciência ou falha na terapia com oxigênio suplementar ou VNI.

HIPOTENSÃO, MÁ-PERFUSÃO E ALTERAÇÕES CIRCULATÓRIAS

Alterações circulatórias e de perfusão tecidual são importantes na avaliação inicial do paciente grave. A abordagem inicial inclui exame clínico dirigido e monitorização dos parâmetros mais importantes (pressão arterial [PA], eletrocardiograma [ECG], oximetria). Acesso venoso, exames gerais e ECG de 12 derivações.

A história é importante para identificar a causa das alterações circulatórias, por exemplo, dor torácica. No exame físico, alguns sinais específicos devem ser observados, pois podem indicar gravidade maior do caso:

- Bradicardia severa (< 40 bpm).
- Pulso filiforme.
- Tempo de enchimento capilar > 4 s.
- Estase jugular.
- Estertores pulmonares.
- Cianose de extremidades.
- Pele: fria e úmida, com vasoconstrição e cianose.
- Débito urinário < 0,5 mL/kg/h.
- Estado mental alterado, que inclui torpor, desorientação e confusão.

A abordagem inicial do paciente com má-perfusão periférica inclui encaminhamento a sala de emergência, monitorização cardíaca e oximetria de pulso, receber oxigênio (se não houver hipoxemia, não há benefício na suplementação com oxigênio). A perfusão tecidual pode ser avaliada por diferentes métodos resumidos na Tabela 6.

TABELA 5 Suplementação de oxigênio

Dispositivo	FiO_2	Principais indicações
Cateter nasal de O_2	Cada L/min aumenta em 3 a 4% a FiO_2 Ex.: 3 L/min, FiO_2 de 30 a 34% Uso de baixos fluxos, máximo: 5 L/min	Casos menos graves Qualquer IRpA sem *shunt* como mecanismo predominante
Máscara facial de Venturi	Mistura ar-oxigênio FiO_2 definida (24 a 50%) Uso de altos fluxos	Necessidade de precisão de titulação de FiO_2 Exacerbação de DPOC ou IRpA mista
Máscara facial de aerossol	Combinações variáveis de O_2 e fluxos moderados	Qualquer IRpA hipoxêmica não refratária a O_2
Máscara facial com reservatório	Alta concentração (90 a 100%) de O_2 e altos fluxos	IRpA hipoxêmica com predomínio de *shunt* (SDRA, pneumonia grave)

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; IRpA: insuficiência respiratória aguda; SDRA: síndrome do desconforto respiratório agudo.

TABELA 6 Métodos de avaliação da perfusão tecidual

Clínicos	Laboratoriais
▪ Pressão arterial média	▪ Lactato sérico
▪ Pressões de perfusão cerebral e abdominal	▪ pH arterial, bicarbonato
▪ Débito urinário	▪ Saturação mista de oxigênio venoso ($SmvO_2$ ou $ScvO_2$)
▪ Nível de consciência	▪ pCO_2 venoso misto
▪ Tempo de enchimento capilar	▪ Oxigenação do tecido músculo esquelético (StO_2)
▪ Perfusão de pele/livedo	
▪ Cianose de extremidades	

LITERATURA RECOMENDADA

1. Cooksley T, Holland M. The management of coma. Medicine (2016). http://dx.doi.org/10.1016/j.mpmed.2016.12.001.
2. Edlow JA, Rabinstein A, Traub SJ, Wijdicks EF. Diagnosis of reversible causes of coma. Lancet. 2014;384:2064.
3. Kleinman ME, et al. Adult Basic Life Support and Cardiopulmonary Resuscitation Quality: 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Circulation. 2015 Nov 3;132(18 Suppl 2):S414-35.
4. Link MS, et al. Adult Advanced Cardiovascular Life Support: 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Circulation. 2015 Nov 3;132(18 Suppl 2):S444-64.
5. Soar J, Nolan JP. Airway management in cardiopulmonary resuscitation. Curr Opin Crit Care. 2013 Jun;19(3):181-7.
6. Vincent JL, Ince C, Bakker J. Circulatory shock – an update: a tribute to Professor Max Harry Weil. Crit Care. 2012;16:239.
7. Weil MH, Shubin H. Proposed reclassification of shock states with special reference to distributive defects. Adv Exp Med Biol. 1971;23:13-23.

2

Via aérea

Eric Sabatini Regueira
Diego Amoroso
Pedro Perez Barbieri
Rodrigo Passarella Muniz
Júlio César Garcia de Alencar
Lucas Oliveira Marino

Pontos importantes

- A necessidade de intubação é avaliada por critérios objetivos e subjetivos.
- A pesquisa de preditores de via aérea difícil deve ser feita em todos os pacientes previamente à indução hipnótica.
- Sequência rápida de intubação é definida como pré-oxigenação com ventilação espontânea e uso concomitante de hipnótico e de bloqueador neuromuscular.
- Sequência prolongada de intubação consiste no uso de um sedativo previamente à pré-oxigenação com o intuito de otimizar esse passo antes da laringoscopia.
- Intubação acordado refere-se ao uso de analgésicos locais com ou sem o uso de sedação anteriormente à laringoscopia.
- Em caso de falha da intubação, medidas como uso de *bougie*, videolaringoscópio, dispositivo extraglótico ou cricotireoidostomia são necessárias.

AVALIAÇÃO DA NECESSIDADE DE INTUBAÇÃO

Quatro perguntas são fundamentais na decisão de intubar um paciente:

1. **O paciente consegue proteger a via aérea?** Pacientes sem reflexos de proteção da via aérea têm maior risco de aspiração, e, assim, há maior dificuldade na manutenção de ventilação adequada.

   A fonação clara e desimpedida é boa evidência do controle adequado da musculatura da via aérea.

   A habilidade de deglutição espontânea é bom indicador da proteção da via aérea, enquanto a observação de secreções acumuladas na orofaringe indica o oposto.

   O reflexo de vômito, além de não ser comprovadamente útil na avaliação de proteção, pode induzir ao vômito e à aspiração no paciente que não tem controle da musculatura de via aérea superior, portanto o seu uso não é indicado para essa avaliação.

2. **Há falha de ventilação ou de oxigenação?**

   Pacientes que, apesar de protegerem a via aérea, não conseguem ventilar adequadamente, ou seja, não conseguem efetuar uma boa troca gasosa, também podem ter indicação de intubação. Esse é o caso de pacientes com doenças obstrutivas de vias aéreas (como angioedema), doenças neuromusculares (como *miastenia gravis*) ou doenças que afetam a troca gasosa no parênquima pulmonar (p. ex., doença pulmonar obstrutiva crônica [DPOC], asma ou doenças intersticiais pulmonares).

   Os principais indicadores de falha ventilatória são taquipneia, estridor e respiração superficial. Em pacientes que apresentaram taquipneia, o desenvolvimento de eupneia ou bradipneia, no contexto de piora da doença, indica que houve atraso da intubação.

   Não se deve aguardar a alteração de exames laboratoriais como acidose respiratória ou hipoxemia no contexto de doença aguda, já que tais alterações também são indicativas de atraso na intubação.

3. **Qual a evolução clínica esperada do paciente?**

   A avaliação de possível agravamento das condições de via aérea do paciente, mesmo que não imediatamente evidente, deve ser levada em conta na decisão de intubação.

Naqueles com lesão expansiva cervical ou de sistema nervoso central, a deterioração da anatomia e da proteção da via aérea, respectivamente, indica a intubação precoce com o objetivo de evitar situações potencialmente perigosas ao paciente e estressantes ao médico.

Nos casos de pacientes em anafilaxia, a intubação precoce também é indicada em razão da rápida alteração da anatomia glótica.

4. **Quais os próximos passos no manejo do paciente?**

Os próximos passos a serem tomados no manejo do paciente também devem ser levados em conta na indicação de intubação.

Pacientes graves que serão levados ao centro cirúrgico ou ao setor de radiologia intervencionista podem se beneficiar de intubação precoce em cenário controlado devido à minimização dos riscos de piora clínica durante o transporte.

Pacientes que necessitem de sedação profunda ou grandes doses de analgésicos para controle da doença de base podem necessitar de intubação como meio de manter a perviedade e a proteção da via aérea quando do aumento das doses das medicações.

Por fim, ressaltamos que é preferível ser prudente e realizar uma intubação talvez desnecessária que perceber retrospectivamente que o paciente foi posto em risco por um atraso na intubação.

PREDITORES DE VIA AÉREA DIFÍCIL

Nos pacientes que terão a via aérea manipulada, sugere-se a avaliação de todos os preditores de dificuldade. A marcação anatômica da membrana cricotireoide previamente ao procedimento de intubação é fundamental para facilitar o procedimento, que pode vir a ser necessário durante momento de estresse.

Quatro avaliações devem ser realizadas:

1. **Laringoscopia difícil (mnemônico LEMON – Figura 1)**
   - L: *Look externally*: avaliação subjetiva de potenciais dificuldades a serem encontradas durante a laringoscopia, como alterações anatômicas, sangramento, obesidade etc.
   - E: *Evaluate*: avaliação 3-3-2. Abertura oral correspondente a 3 dedos, distância mento-hioide de 3 dedos e hiotireoide de 2 dedos,-sempre levando em conta o dedo do paciente e não o do examinador.
   - M: Mallampati: diz respeito à relação entre abertura oral, tamanho da língua do paciente e tamanho da orofaringe. Dividido em 4 categorias, sendo III e IV mais relacionadas a falhas de intubação (Figura 2).

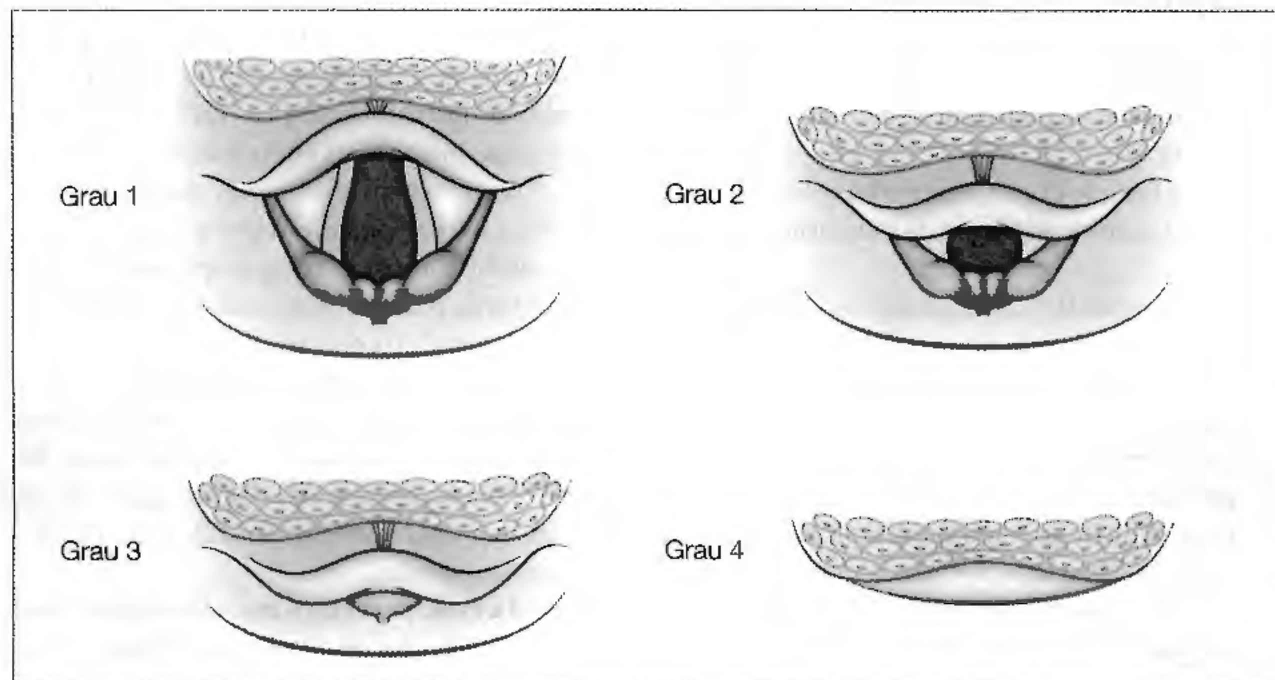


FIGURA 1 Cormarck Lehane. Classificação I: cordas vocais completamente visíveis; II: apenas aritenoides visíveis; III: apenas epiglote visível e IV: epiglote não visível.

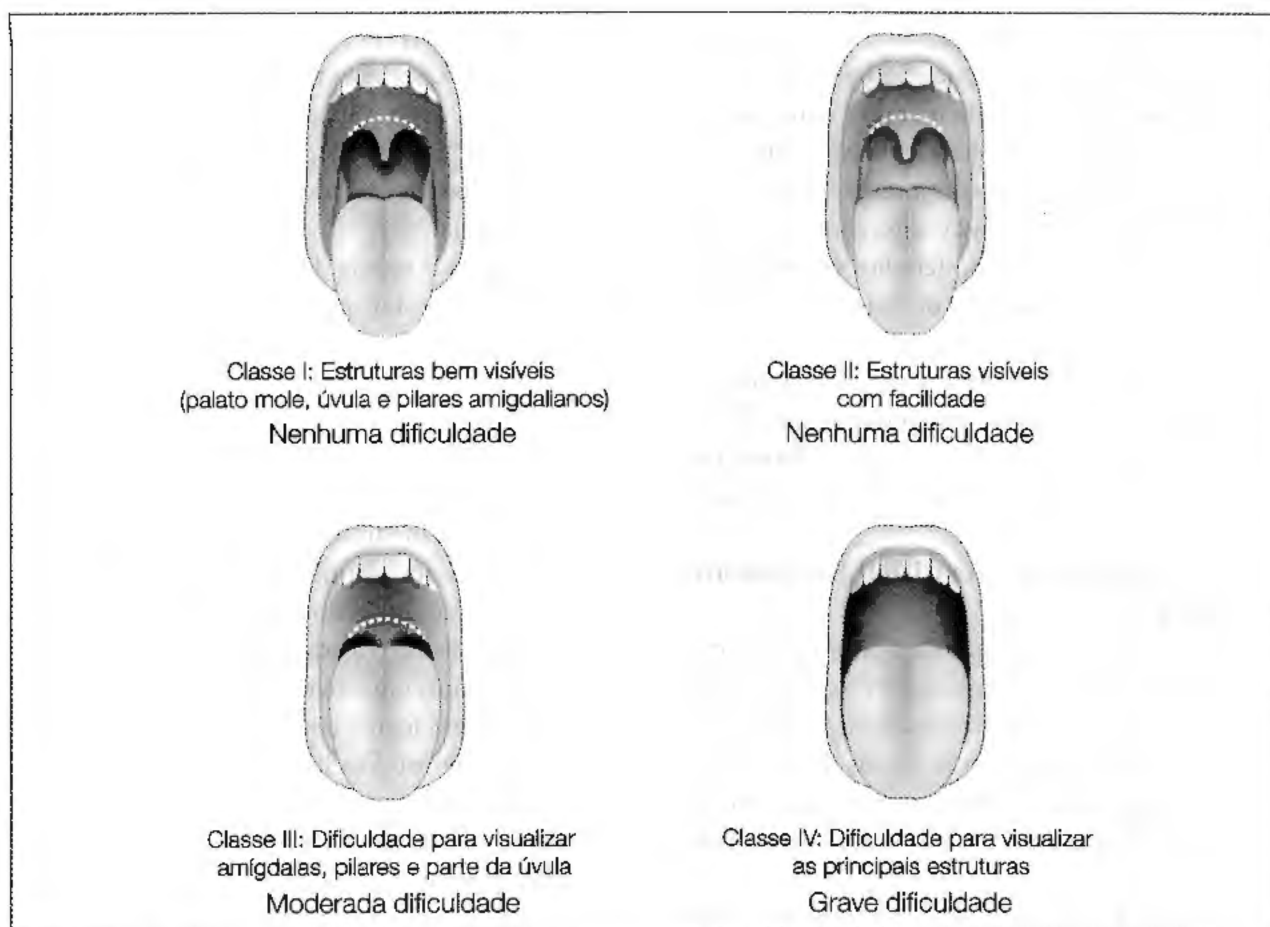


FIGURA 2 Classificação de Mallampati.

- O: *Obstruction*: são quatro os indicadores de obstrução da via aérea: voz abafada, estridor, dispneia e salivação excessiva.
- N: *Neck mobility*: diz respeito à possibilidade de mobilização cervical. Pacientes com restrição extrínseca (colar cervical) ou intrínseca (doenças reumáticas) apresentam mais dificuldade no que diz respeito à laringoscopia direta, principalmente as restrições intrínsecas.

2. **Ventilação bolsa-válvula-máscara difícil (mnemônico ROMAN)**
   - R: *Restriction/Radiation*: radioterapia cervical recente ou doenças que aumentam a resistência ou reduzem a complacência (p. ex., asma, DPOC, pneumonia, síndrome do desconforto respiratório do adulto [SDRA]).
   - O: *Obstruction/Obesity*: índice de massa corporal (IMC) > 26, abscessos, tumores, laringoespasmo, angioedema.
   - M: *Mask seal*, Mallampati, *Male*: sondas oro ou nasogástricas, barba, sexo masculino, Mallampati III ou IV. O uso de filme adesivo transparente, como o utilizado como fixador de acessos venosos, sobre a barba, pode remediar parcialmente a dificuldade ocasionada.
   - A: *Age*: idade acima de 55 anos está relacionada a maior dificuldade de ventilação.
   - N: *No teeth*: ausência de dentes dificulta o selo adequado da máscara. Pode ser remediada com o posicionamento de um rolo de gaze entre as gengivas, com o objetivo de suprir a falta da dentição, ou com a colocação da parte inferior da máscara entre o lábio inferior e a gengiva do paciente.
3. **Dificuldade de posicionamento e uso difícil de dispositivo supraglótico (mnemônico RODS)**
   - R: *Restriction*: equivalente à restrição citada no mnemônico ROMAN. Restrição de abertura oral e restrição de mobilidade cervical também estão relacionadas com maior dificuldade de ventilação e posicionamento.
   - O: *Obstruction/Obesity*: no caso de pacientes obesos, pode haver dificuldade em ob-

ter um selo adequado da máscara aos tecidos adjacentes. Quando há obstrução da via aérea, o selo da máscara com a via aérea pode não ser suficiente para gerar pressão capaz de superar a resistência.

- D: *Distorted airway*: alterações na anatomia da via aérea podem fazer com que não haja selo adequado da máscara, impedindo a ventilação.
- S: *Short thyromental distance*: o posicionamento da língua em pacientes com distância tireomentoniana ou mento-hioide curta pode dificultar a inserção do dispositivo supraglótico.

4. **Cricotireoidostomia difícil (mnemônico SMART)**
   - S: *Surgery*: alteração de anatomia ou tecido fibrótico de cirurgias prévias podem dificultar a localização anatômica correta e o procedimento em si. Casos de manipulação recente também o dificultam em decorrência do edema e/ou do sangramento locais.
   - M: *Mass*: tumores sólidos, hematomas e abscessos dificultam a identificação correta dos marcos anatômicos necessários para o procedimento.
   - A: *Anatomy*: pescoço curto ou excesso de tecido subcutâneo podem dificultar a localização anatômica necessária ao procedimento. Enfisema subcutâneo ou infecção local também dificultam o acesso cervical.
   - R: *Radiation*: radiação local pode dificultar o procedimento cirúrgico em decorrência da aderência dos planos e fibrose locais.
   - T: *Tumor*: tumores cervicais ou da via aérea podem complicar o procedimento tanto pela alteração anatômica quanto por questões de sangramento durante o ato cirúrgico.

SEQUÊNCIA RÁPIDA DE INTUBAÇÃO

Sequência rápida de intubação (SRI) é o método preferencialmente escolhido para a maior parte das intubações no departamento de emergência. Tal método consiste em utilizar concomitantemente medicação hipnótica e bloqueador neuromuscular no paciente devidamente pré-oxigenado.

Quando utilizada corretamente, a SRI tem taxa de sucesso de 99% e aproximadamente 12% de taxa de complicações (p. ex., dentes quebrados, intubação pulmonar seletiva, vazamento de balonete, intubação esofágica, aspiração, pneumotórax, parada cardiorrespiratória [PCR]). Tais taxas são melhores que as dos demais métodos de manejo da via aérea de emergência.

A sequência rápida de intubação depende de 7 passos fundamentais para o seu sucesso, descritos a seguir.

Preparação

As medicações escolhidas para o procedimento devem ser aspiradas e identificadas. Recomenda-se ainda que as medicações escolhidas para manutenção da sedação também estejam preparadas previamente ao início do procedimento.

O paciente deverá estar conectado a um monitor com cardioscopia, oximetria, pressão arterial e capnografia em forma de onda.

Acesso venoso fixado e funcionante também é necessário, preferencialmente dois, para o caso de falha inadvertida de um dos acessos.

Laringoscópio, preferencialmente videolaringoscópio, deve estar disponível à beira do leito, sendo previamente testado quanto ao seu funcionamento ideal.

Tubo endotraqueal do tamanho desejado e outro 0,5 mm menor também devem estar à mão e com balonetes testados.

Caso opte-se por utilizar fio-guia para o tubo endotraqueal, ele deverá ficar proximal ao olho de Murphy (abertura lateral do tubo) e ser reto em todo o seu trajeto, com uma curvatura anterior menor que 35°, proximal ao balonete – tal conformação evita que o tubo obstrua o campo de visão durante a passagem.

Equipamentos para via aérea de resgate também devem estar facilmente à disposição.

Pré-oxigenação

Ponto fundamental da SRI é que não se deve ventilar o paciente a não ser que a oximetria de pulso esteja abaixo de 93% no momento da indução da hipnose.

Deve-se fornecer oxigênio com a maior concentração disponível ao paciente por no mínimo 3 minutos antes da indução hipnótica, com o objetivo de saturar o máximo possível os pulmões e os demais tecidos corporais, possibilitando, assim, maior tempo de apneia após a indução.

No paciente saudável, oxigenação equivalente pode ser obtida com 8 respirações utilizando toda a capacidade vital (máximo de expiração e máximo de inspiração).

Os pacientes devem ser pré-oxigenados, sempre que possível, com inclinação de 30-45° (ou o mais próximo possível).

A colocação de cânula nasal com o maior fluxo tolerável pelo paciente durante o período de pré-oxigenação e com fluxo de 5 a 15 litros por minuto após a indução aumenta o tempo de apneia sem dessaturação.

Existem duas formas preconizadas de pré-oxigenação:

- Bolsa-válvula-máscara, com reservatório, ligada a fluxômetro de oxigênio a 15 litros por minuto. A máscara deve estar bem acoplada ao rosto do paciente, sem vazamentos. A bolsa não deve ser pressionada e o movimento inspiratório deve vir do paciente.
- Máscara não reinalante, com reservatório, ligada a fluxômetro de oxigênio completamente aberto. A máscara utilizada para pré-oxigenação deve ser mantida no lugar adequado, com vedação adequada, até que se esteja pronto para proceder com a laringoscopia.

Ambas são igualmente eficazes, porém, há mais facilidade no uso de máscara não reinalante, uma vez que nesse caso não há necessidade de segurar a máscara contra o rosto do paciente, liberando o médico para continuar o preparo do procedimento.

Caso não seja possível obter saturação adequada com esses métodos, pode-se lançar mão de ventilação não invasiva, com fornecimento de oxigênio a 100%, como tentativa de otimizar o paciente previamente à tentativa de intubação.

Otimização da pré-intubação

Identificar e corrigir possíveis fontes de descompensação durante a intubação previamente ao procedimento é fundamental.

Pacientes hipotensos devem ter sua pressão arterial corrigida por meio de infusão de volume ou de uso de drogas vasoativas.

Pacientes com pneumo ou hemotórax devem ter o tórax drenado e pacientes com sangramento intracraniano ativo ou com dissecção aórtica e que se apresentem em crise hipertensiva previamente à intubação podem ser candidatos ao uso de fentanila, cujo intuito é mitigar o efeito simpático associado à laringoscopia.

É importante ressaltar que a utilização de fentanila deve ser criteriosa e seu uso de rotina para todos os pacientes não é indicado devido a seu efeito hipotensor.

Nos raros casos com indicação de uso de fentanila, a infusão da medicação deve ser lenta, de modo a evitar a síndrome do tórax rígido, e deve ser feita, no mínimo, 3 a 5 minutos antes da indução da hipnose. A dose é de 3 microgramas por quilo.

Indução da hipnose e paralisia

A infusão das doses previamente calculadas e preparadas de hipnótico e de bloqueador neuromuscular deve ser feita rapidamente, em *bolus*, a iniciar pela medicação hipnótica.

O objetivo da infusão em *bolus* é a perda de consciência e bloqueio neuromuscular da maneira mais rápida possível, possibilitando a intubação precoce.

Após a infusão das medicações, o paciente cessará os movimentos respiratórios espontâneos. É impreterível que pacientes com saturação de oxigênio maior ou igual a 93% não sejam ventilados com bolsa-válvula-máscara.

Posicionamento

O posicionamento adequado do paciente é fundamental para uma intubação bem-sucedida.

A altura da cama deve corresponder à altura do processo xifoide do intubador.

O paciente deve ser levado o mais próximo possível da cabeceira da cama.

Deve-se elevar a cabeça do paciente de forma que o meato auditivo externo fique na mesma altura do manúbrio do esterno. O coxim deve ser posicionado no occipício do paciente.

Em caso de paciente obeso, o uso de uma rampa torácica auxilia no posicionamento.

Deve-se elevar o tórax do paciente até que seja possível posicionar a cabeça como descrito no tópico anterior; para tal, são colocados lençóis dispostos em formato de rampa desde a cintura escapular até o occipício.

Posicionamento do tubo

Após o início da flacidez da musculatura facial, deve-se proceder com a intubação. O tubo deve ser introduzido até que as pregas vocais fiquem na altura da marca preta proximal ao balonete (tubos

com uma marca) ou entre as marcas pretas proximais ao balonete (tubos com duas marcas).

A confirmação do posicionamento com a medida de CO_2 expirado é obrigatória. Pode-se utilizar dispositivo colorimétrico como método confirmatório, porém, o uso de capnografia com forma de onda é o padrão-ouro.

Os pacientes em que a condição de base permita e que tenham sido devidamente pré-oxigenados podem receber múltiplas tentativas de intubação (aconselhamos o máximo de duas tentativas) antes que a saturação de oxigênio fique abaixo de 93%.

Caso a oximetria de pulso fique abaixo de 93% durante a tentativa de intubação, deve-se interromper o procedimento para ventilar o paciente e evitar maior hipoxemia.

O uso da pressão cricoide (manobra de Sellick) pode ocasionar obstrução da via aérea e dificultar a intubação. Não há estudo clínico randomizado avaliando sua eficácia; estudos em laboratório demonstram que profissionais devidamente treinados quanto à posição e pressão a ser realizada não retêm o conhecimento adquirido por mais de 3 meses, por isso, não aconselhamos o uso rotineiro.

O uso da manobra *Backward, Upward, Rightward Pressure* (BURP) é controverso.

Com base nos limitados estudos sobre o tema, o melhor ajuste à visualização da via aérea é a laringoscopia bimanual, na qual o intubador ajusta dinamicamente a posição laringotraqueal, com auxílio ou não de um assistente.

Pós-intubação

Após o posicionamento do tubo e a confirmação da posição, deve-se fixá-lo para evitar extubação ou intubação seletiva acidental.

O paciente deve ser conectado ao ventilador mecânico com ajustes personalizados a seu tamanho e patologia.

Na configuração do ventilador, deve-se optar por um volume corrente, que pode variar entre 4 e 6 mL/kg de massa corpórea ideal (MCI), aferida de acordo com o sexo e altura do paciente.

A pressão de platô não deve, preferencialmente, ultrapassar 30 cmH_2O.

As curvas de pressão e volume devem ser analisadas para confirmar que não há auto-PEEP, isto é, início da inspiração antes do término completo da expiração anterior.

Deve-se permanecer ao lado do paciente nos momentos que seguem o procedimento, uma vez que instabilidade hemodinâmica pode ocorrer e requer correção precoce.

Deve-se obter uma radiografia de tórax para confirmar o posicionamento do tubo e avaliar o parênquima pulmonar.

Sugere-se iniciar analgesia contínua após a intubação em razão da manipulação recente da via aérea. O uso de bloqueadores neuromusculares e sedativos deve ser avaliado individualmente, levando em conta a patologia do paciente e seu *status* pós-intubação.

ESCOLHA DO TUBO

As informações a serem consideradas quando da escolha do tubo podem ser observadas na Tabela 1.

ESCOLHA DE MEDICAÇÕES

Hipnóticos

A dose das medicações deve ser calculada com base na MCI. Em pacientes morbidamente obesos, deve-se calcular a dose com base na massa corpórea ideal, acrescida de 30% do excesso de massa (EM). (Massa para cálculo = MCI + [0,3 × EM])

Em pacientes idosos, a dose a ser utilizada deve ser reduzida de 30 a 50% em relação à dose descrita para adultos previamente hígidos.

Etomidato

Etomidato (adulto e pediátrico > 10 anos)		
Dose habitual de indução	Início de ação	Tempo de ação
0,3 mg/kg (EV)	< 1 minuto	3-5 minutos
Etomidato (pediátrico < 10 anos – *off label*)		
Dose habitual de indução	Início de ação	Tempo de ação
0,4 mg/kg (EV)	< 1 minuto	3-5 minutos

É uma medicação sem efeitos cardiovasculares significativos, com rápido início de ação e com meia-vida curta, tornando-a ideal para o uso no ambiente do departamento de emergência.

Há efeito redutor do fluxo sanguíneo cerebral, associado a redução equivalente do consumo de oxigênio pelo cérebro. Relacionada à redução do fluxo intracerebral, há uma redução transitória da pressão intracraniana (PIC). Considerando que há estabilidade na pressão arterial, seu efeito é de manutenção da pressão de perfusão cerebral (PPC).

TABELA 1 Sugestão de escolha do tubo orotraqueal

		Diâmetro interno do tubo traqueal (mm)	Extensão oral (cm)
Neonatos	0,7-1,0 kg	2,5	7,5
	1,1-1,5 kg	2,5	8,0
	1,6-2,0 kg	3,0	8,5
	2,1-2,5 kg	3,0	9,0
	2,6-3,0 kg	3,0	9,5
	≥ 3,1 kg	3,0	10,5
Pediátricos	0-3 meses	3,5	11,0
	3-6 meses	4,0	12,0
	6-12 meses	4,5	12,5
	2 anos	5,0	13,0
	3 anos	5,0	13,5
	4 anos	5,5	14,0
	5 anos	5,5	14,5
	6 anos	6,0	15,0
	7 anos	6,0	15,5
	8 anos	6,5	16,0
	9 anos	6,5	16,5
	10 anos	7,0	17,0
	11 anos	7,0	17,5
	12 anos	7,5	18,0
	13 anos	7,5	18,5
	14 anos	8,0	21,0
	15 anos	8,0	21,0
Adultos	Mulher	7,5	21,0
	Mulher	8,0	21,0
	Homem	8,5	22,0
	Homem	9,0	22,0
	Homem	9,5	23,0

Há comprovação de supressão adrenal transitória com o uso de etomidato, porém a relevância clínica no uso de uma dose única é incerta e provavelmente insignificante. Não é recomendado o uso de corticosteroides para remediar a supressão adrenal.

Uso na gravidez: classe C.

Cetamina

Cetamina (adulto)		
Dose habitual de indução	Início de ação	Tempo de ação
1-2 mg/kg (EV) 5-10 mg/kg (IM)	< 30 segundos (EV) 3-4 minutos (IM)	5-10 minutos (EV) 12-25 minutos (IM)

Cetamina (pediátrico – *Off label*) *(continuação)*		
Dose habitual de indução	Início de ação (adulto)	Tempo de ação (adulto)
1-3 mg/kg (EV) 5-10 mg/kg (IM)	< 30 segundos (EV) 3-4 minutos (IM)	5-10 minutos (EV) 12-25 minutos (IM)

A cetamina tem efeito hemodinâmico equivalente ao do etomidato. Com seu uso, há efeito broncodilatador, tornando-a a medicação de escolha no caso de broncoespasmo, quando não há contraindicações ao seu uso.

Seu efeito pouco muda a PPC.

Durante o período de recuperação da hipnose, podem haver alucinações, agitação e confusão. Tais

efeitos são pouco significativos no contexto da intubação no departamento de emergência, uma vez que o paciente receberá sedativos após a intubação.

Quando utilizada na sequência prolongada de intubação, a cetamina deve ser administrada ao longo de 60 segundos para evitar depressão respiratória. É a única das medicações utilizadas na indução para intubação que não inibe o *drive* respiratório quando utilizada na dose preconizada.

Uso na gravidez: classe não definida.

Propofol

Propofol (adulto)		
Dose habitual de indução	Início de ação	Tempo de ação
1,5-2 mg/kg (EV)	< 50 segundos	3-10 minutos
Propofol (pediátrico)		
Dose habitual de indução	Início de ação (adulto)	Tempo de ação (adulto)
2,5 mg/kg (EV)	< 50 segundos	3-10 minutos

O propofol tem efeitos vasodilatadores e cardiodepressores, resultando em redução da pressão arterial. A redução da pressão arterial se expressa no sistema nervoso central com uma redução da PPC.

Com seu uso, há um discreto efeito broncodilatador, porém não tão intenso quanto quando a cetamina é utilizada.

Não há contraindicação quanto ao uso de propofol naqueles alérgicos a ovo.

Uso na gravidez: classe B. É a medicação de escolha nas pacientes grávidas.

Midazolam

Midazolam (adulto)		
Dose habitual de indução	Início de ação	Tempo de ação
0,3 mg/kg	120-150 segundos	20-30 minutos
Midazolam (pediátrico)		
Dose habitual de indução	Início de ação	Tempo de ação
Não determinado	Não determinado	Não determinado

Essa medicação não é adequada em procedimentos de emergência; seu uso deve ser restrito apenas ao caso de indisponibilidade das outras medicações citadas, devido ao longo tempo de início de ação.

Apresenta efeito hipotensor moderado quando utilizado sozinho e intenso quando utilizado em conjunto com opioides. Neste último caso, causa redução significativa da PPC pela hipotensão causada e pelo aumento da PIC em razão da laringoscopia.

Uso na gravidez: classe D.

Bloqueadores neuromusculares

O uso de bloqueadores neuromusculares é fundamental para otimizar a qualidade da laringoscopia. Como já mencionado previamente, seu uso concomitantemente ao uso de hipnóticos é o critério definidor da sequência rápida de intubação. A dose deve ser calculada com base na massa corpórea total do paciente.

Entre as drogas apresentadas a seguir, não há evidência de superioridade.

Succinilcolina

Succinilcolina (adulto)		
Dose habitual de indução	Início de ação	Tempo de ação
1,5 mg/kg (EV) 4 mg/kg, máx. 150 mg (IM)	< 60 segundos (EV) 120-180 segundos (IM)	4-6 minutos (EV) 10-30 minutos (IM)
Succinilcolina (pediátrico)		
Dose habitual de indução	Início de ação	Tempo de ação
2-3 mg/kg (EV) 4 mg/kg, máx. 150 mg (IM)	30-55 segundos (EV) 120-180 segundos (IM)	< 4-6 minutos (EV) < 10-30 minutos (IM)

Contraindicações:

- Hipertermia maligna (HM): pacientes com história familiar ou pessoal de HM não devem receber succinilcolina. Manifestações da HM são: hipotensão, acidose lática, hipercalemia, rigidez muscular.
- Miopatias: miopatias congênitas, como as distrofias musculares, são contraindicações absolutas ao uso de succinilcolina.
- Lesão ou desnervação muscular aguda: pacientes com causas para rabdomiólise, como queimaduras extensas, lesões por esmagamento, acidente vascular cerebral (AVC) ou doenças neuromusculares transitórias (p. ex., Guillain-Barré), não devem receber succinilcolina a partir do terceiro dia após o início da lesão

devido ao risco de hipercalemia. O risco de hipercalemia é maior entre o sétimo e o décimo dia.

- Doenças neuromusculares progressivas: pacientes com doenças neurodegenerativas com afecção motora, como esclerose lateral amiotrófica, não devem receber succinilcolina.
- Hipercalemia: doença renal crônica ou hipercalemia isoladamente não são contraindicações ao uso de succinilcolina. É razoável considerar seguro o uso de succinilcolina nos pacientes em que não haja evidência de instabilidade da membrana do cardiomiócito ao eletrocardiograma.

Uso na gravidez: classe C.

Rocurônio

Rocurônio (adulto)		
Dose habitual de indução	Início de ação	Tempo de ação
1 mg/kg	< 120 segundos	58-67 minutos
Rocurônio (pediátrico)		
Dose habitual de indução	Início de ação	Tempo de ação
0,6 mg/kg	48-60 segundos	26-41 minutos

É a droga de escolha para intubações em centros cirúrgicos devido à possibilidade de reversão do seu efeito com sugammadex em casos de falha da intubação. A possibilidade de reversão do efeito é pouco interessante no ambiente do departamento de emergência, posto que não há intubação eletiva que pode ser revertida no departamento. Uma vez indicada a intubação, a patência da via aérea e a ventilação adequada devem ser obtidas independentemente das dificuldades encontradas.

Seu uso é indicado principalmente quando há contraindicações ao uso de succinilcolina.

Uso na gravidez: classe C.

Sedação pós-intubação

Fentanila

Fentanila (250 mcg/5 mL) (*off-Label*)	
Diluição	Dose habitual (adulto)
1.000 mcg + 80 mL NaCl 0,9% (10 mcg/ mL)	10-50 mcg/h

Uso na gravidez: classe C.

Propofol

Propofol (10 mg/ mL)	
Diluição	Dose habitual (adulto)
–	5-50 mcg/kg/min (evitar ultrapassar 4 mg/kg/hora)

Cetamina

Cetamina (50 mg/ mL)	
Diluição	Dose habitual (adulto)
100 mg + 98 mL NaCl 0,9% (1 mg/mL)	0,05-0,4 mg/kg/h

Midazolam

Midazolam (5 mg/ mL)		
Diluição	Dose habitual (adulto)	Dose habitual (pediátrico)
150 mg + 120 mL NaCl 0,9% (1 mg/ mL)	0,05-0,4 mg/ kg/h	< 32 semanas: iniciar em 0,03 mg/kg/h > 32 semanas: iniciar em 0,06 mg/kg/h

Dexmedetomedina

Dexmedetomedina (100 mcg/mL)	
Diluição	Dose habitual (adulto)
400 mcg + 96 mL NaCl 0,9% (4 mcg/mL)	0,2-0,7 mcg/kg/h

Uso na gravidez: classe C.

Bloqueador neuromuscular em infusão contínua

O bloqueio neuromuscular não deve ser utilizado em todos os pacientes após a intubação, seu uso deve ser baseado em avaliação clínica seriada do paciente e fundamentado em sua patologia de base.

Rocurônio

Rocurônio (10 mg/mL)	
Diluição	Dose habitual (adulto e pediátrico)
500 mg + 200 mL NaCl 0,9% (2 mg/ mL)	Iniciar em 0,6 mg/kg/h após primeiros sinais de recuperação da dose de intubação

Cisatracúrio

Cisatracúrio (2 mg/ mL)	
Diluição	Dose habitual (adulto e pediátrico)
100 mg + 50 mL NaCl 0,9% (1 mg/ mL)	Iniciar em 0,18 mg/kg/h Manutenção em 0,06-0,12 mg/kg/h após evidência de bloqueio neuromuscular

Uso na gravidez: classe C.

SEQUÊNCIA PROLONGADA DE INTUBAÇÃO

Sequência prolongada de intubação (SPI) é o uso de um sedativo previamente à pré-oxigenação com o intuito de otimizar esse passo antes do ato da laringoscopia.

Indicação

Pacientes com indicação de intubação orotraqueal (IOT) que se apresentam com agitação ou ansiedade dificultam a oferta adequada de oxigênio durante o período de pré-oxigenação.

A pré-oxigenação é um passo essencial para uma boa taxa de sucesso da intubação orotraqueal. Quando o paciente, pela sua agitação, não tolera a pré-oxigenação, ela pode ser otimizada utilizando-se sedação para procedimento.

A indicação clássica de SPI se aplica a pacientes com controle das vias aéreas e com *drive* respiratório mantido, porém com dificuldade de pré-oxigenação pelos fatores mencionados.

Além disso, a SPI é vantajosa por evitar a distensão gástrica secundária à pressão positiva aplicada com dispositivo bolsa-válvula-máscara em pacientes apneicos.

Passo a passo

Assim como na SRI, deve-se preparar todo o material necessário antes do início do procedimento. Em situações em que o paciente esteja muito agitado e hipoxêmico, pode-se realizar o sedativo concomitantemente ao preparo do restante do equipamento.

A posição ideal do paciente é em decúbito horizontal, com a cabeceira elevada a 30°. Em casos de trauma, quando não se pode mobilizar a coluna vertebral do doente, realiza-se a posição de Trendelenburg reverso na mesma angulação.

Por se tratar de um procedimento ainda pouco usual, deve-se ter o cuidado de orientar toda a equipe multidisciplinar sobre o que se espera em relação aos passos a serem tomados, objetivando minimizar erros de comunicação que possam agregar morbidade ao paciente.

A droga de escolha é a cetamina, por conta de suas propriedades dissociativas, em dose de 1 mg/kg. Dose adicional de 0,5 mg/kg pode ser feita, caso o estado dissociativo desejado não seja alcançado. A infusão deve ser feita ao longo de 60 segundos para que não ocorra apneia temporária.

Como alternativa à cetamina, pode-se utilizar a dexmedetomidina com infusão de 1 mcg/kg durante 10 minutos.

Após a sedação do paciente, instala-se a máscara não reinalante ou máscara de ventilação não invasiva (VNI). Uma opção válida é o uso do dispositivo bolsa-válvula-máscara, ajustado hermeticamente, com o uso de duas mãos, à face do paciente.

Quando o método de escolha for a VNI, pode-se usar um gerador de fluxo com máscara de CPAP, mas, sempre que disponível, deve-se usar o ventilador mecânico.

A fração inspirada de O_2 deve ser de 100%, PEEP inicialmente em 5 cmH_2O, aumentando até 15 cmH_2O, conforme necessário.

Após o paciente alcançar $SpO_2 > 95\%$, mantém-se a pré-oxigenação por cerca de 3 minutos, para saturar os tecidos com O_2. A partir desse ponto, deve-se prosseguir com os passos habituais da SRI, com o paciente devidamente pré-oxigenado.

Mesmo se houver melhora da hipoxemia, não se recomenda postergar a intubação após eventual melhora com a pré-oxigenação auxiliada pela sedação devido ao risco de insuficiência respiratória não assistida e necessidade de IOT em condições não ideais.

FALHA DE VIA AÉREA

Dizemos que há falha de via aérea quando a estratégia planejada para estabelecer a via aérea falha e se exige tomada de decisão imediata sobre a técnica de resgate adequada à situação. É definida por ao menos uma das seguintes situações:

1. Falha em manter saturação de oxigênio acima de 93% durante ou após tentar a laringoscopia.
2. Falha em três tentativas de intubação orotraqueal.

A falha na obtenção da via aérea pode se apresentar de duas maneiras diferentes:

1. Não intuba, porém ventila: é a apresentação menos grave. Há tempo para reavaliar a técnica utilizada e modificá-la para nova tentativa.
2. Não intuba e não ventila: é a apresentação mais grave. Deve-se tomar medida imediata para obter a via aérea avançada, já que a falta de oxigênio tecidual gera risco de danos permanentes ou óbito. No caso de falha em assegurar uma via aérea avançada, deve-se chamar ajuda imediatamente. Entende-se por ajuda uma outra pessoa para auxiliar o procedimento ou algum material extra.

Ainda no caso de "não intuba e não ventila", deve-se tentar o uso de dispositivo extraglótico simultaneamente ao preparo do material de cricotireoidostomia, que já deve estar disponível à beira do leito. Caso não seja possível ventilar com dispositivo extraglótico, deve-se proceder imediatamente com a cricotireoidostomia.

Cricotireoidostomia cirúrgica

É contraindicada em crianças menores que 10 anos. Todos os médicos que lidam regularmente com a via aérea devem ter treinamento adequado e regular em via aérea cirúrgica.

A técnica classicamente descrita utiliza materiais não regularmente disponíveis nas emergências brasileiras, como dilatador de Trousseau e gancho traqueal. No caso de falta do dilatador e disponibilidade do gancho traqueal, pode-se fazer o procedimento com incisão laterolateral da pele e da membrana cricotireoide simultaneamente. Posiciona-se o gancho na posição cefálica da incisão e traciona-se. Após tracionar, o tubo de cricotireoidostomia ou tubo endotraqueal de diâmetro interno 6 mm é passado pela incisão, obtendo acesso à via aérea.

Nos casos em que o material específico para via aérea cirúrgica encontra-se indisponível, pode-se fazer incisão laterolateral na pele e na membrana cricotireoide. Para isso, deve-se posicionar *bougie* na incisão feita, retirar a lâmina da incisão e deslizar tubo endotraqueal de diâmetro 6 mm pelo *bougie*.

Em todos os procedimentos de cricotireoidostomia cirúrgica, deve-se ter o controle da traqueia em todos os momentos, sempre com algum instrumento segurando-a em posição com relação à incisão.

Cricotireoidostomia por técnica de Seldinger

É equivalente à técnica de Seldinger para acesso venoso profundo; por isso, é a técnica de escolha para aqueles sem familiaridade com tal técnica cirúrgica. Necessita de material específico para ser realizada (Figura 3).

Cricotireoidostomia por punção

Sem restrição etária. Utiliza-se dispositivo de cateter sobre agulha 14 G para puncionar a membrana cricotireoide. Pode-se adaptar o conector de bolsa-válvula-máscara de um tubo endotraqueal 3.0 ao cateter e ventilar com bolsa-válvula-máscara ou por meio de ventilação de jato (pouco disponível no

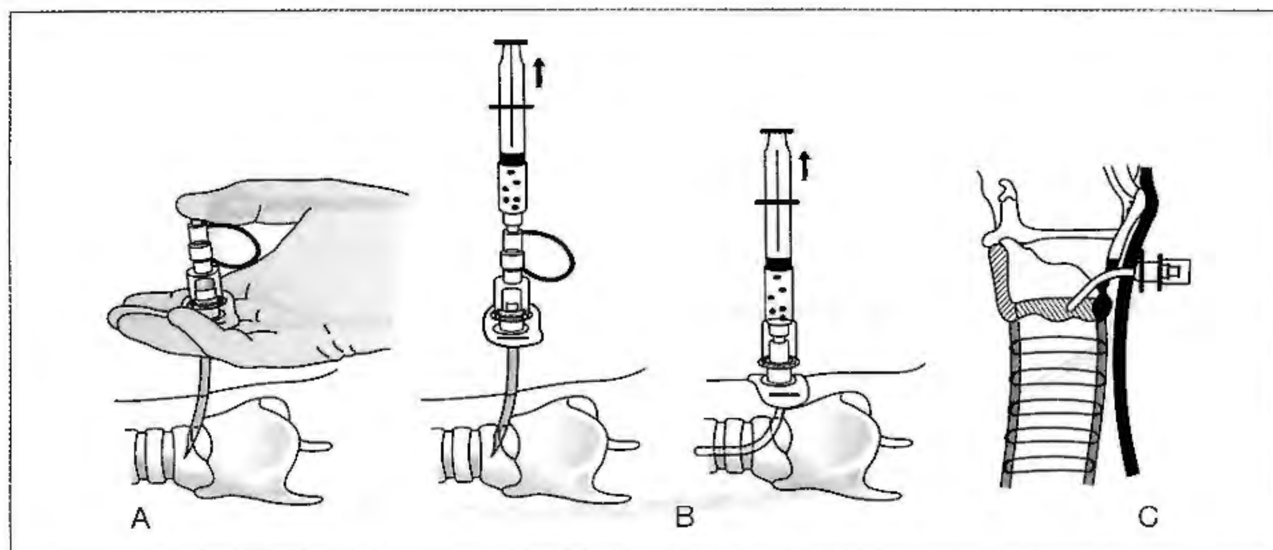


FIGURA 3 Cricotireoidostomia por técnicas de Seldinger com kits comerciais. A: Introdução do conjunto cânula + agulha na membrana cricotireóidea. B: Aspiração positiva para ar. C: Cânula em posição.

Brasil). A válvula de pressão da bolsa deve estar desativada devido às altas pressões necessárias para que passe fluxo pelo diminuto lúmen do cateter.

No caso de "não intuba, porém ventila" há mais tempo para reavaliar a situação e utilizar outros equipamentos na tentativa seguinte de intubação. Deve-se também otimizar a sedação do paciente e o bloqueio neuromuscular para garantir as melhores condições possíveis para intubação.

Bougie

O emprego do *bougie* (introdutor traqueal, Figura 4) nas intubações em que a visualização da glote corresponde à classificação de Cormack-Lehane 3 aumenta em até 30% as taxas de sucesso. Confirma-se o posicionamento ideal pela sensação tátil dos anéis traqueais quando da passagem do introdutor ou pela parada de progressão após introdução de aproximadamente ⅔ do dispositivo. Na falta de ambos os indicadores de posicionamento, deve-se inferir que o introdutor não está posicionado na traqueia.

Ocasionalmente, pode haver dificuldade na progressão do tubo endotraqueal após passagem do *bougie*; nesse caso, recomenda-se retraí-lo em 1 cm, girá-lo 90° em sentido anti-horário e então continuar a progressão.

Driver et al. (2018) demonstraram que o uso do *bougie* + tubo orotraqueal, se comparado com o uso de fio-guia + tubo orotraqueal, aumentou a taxa de intubação em primeira tentativa (98% *versus* 87%).

Laringoscopia indireta

A laringoscopia indireta consiste no uso de dispositivos ópticos para facilitar a visualização da glote. O principal equipamento utilizado para viabilizar a técnica é o Airtraq, de uso individual e descartável. O Airtraq está disponível em vários tamanhos e é alimentado por baterias AAA. Há uma canaleta lateral que auxilia no posicionamento correto do tubo quando a glote é visualizada. Há ainda a possibilidade de acoplar um *smartphone* ou câmera de vídeo, tornando-o equivalente a um videolaringoscópio.

Videolaringoscopia

É o uso de equipamentos de vídeo acoplados a uma lâmina de laringoscopia. É o método de laringoscopia de escolha no departamento de emergência, estando relacionado a menores taxas de intubação esofágica e a maiores taxas de sucesso na primeira tentativa de intubação.

Há vários fabricantes e equipamentos disponíveis no mercado. No Brasil, a Anvisa autoriza a venda de Glidescope, C-MAC, King Vision e McGRATH MAC. Todos possuem lâminas Macintosh disponíveis para uso, exceto o King Vision. Com a lâmina Macintosh é possível fazer tanto laringoscopia direta, quanto por vídeo, sendo ideal para o ensino da técnica de laringoscopia direta. Todos possuem lâminas hiperanguladas, exceto o McGRATH MAC. Não há evidência de benefício no uso de lâminas hiperanguladas; seu uso depende

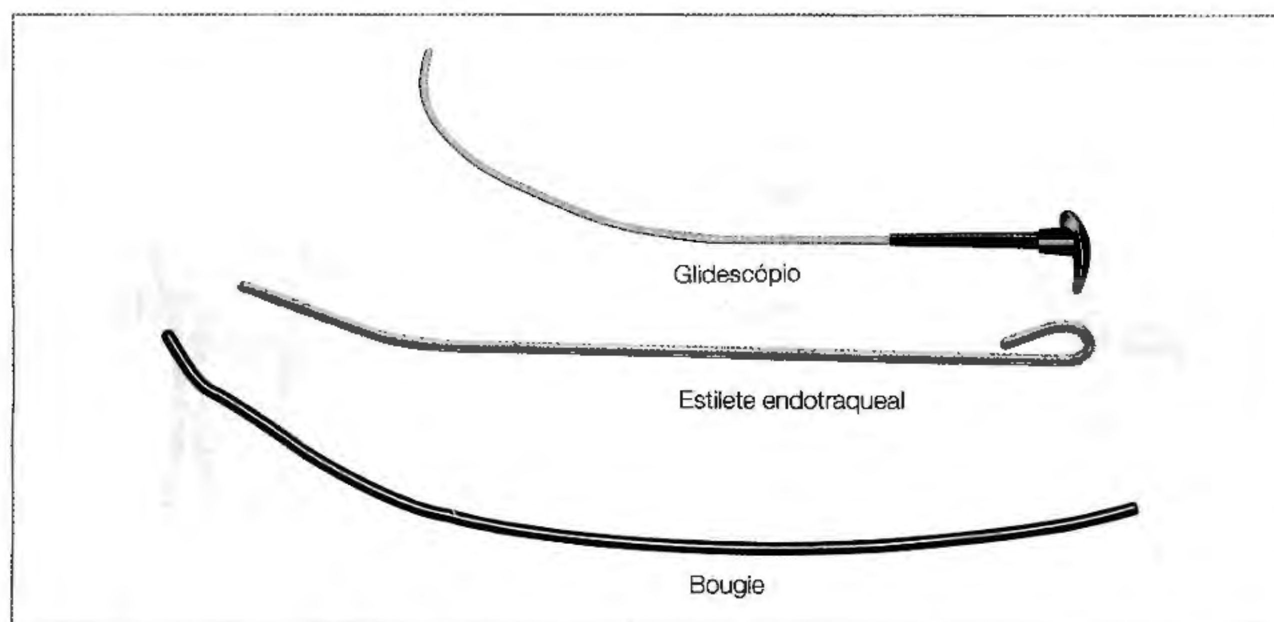


FIGURA 4 Introdutores ou fio-guias de tubo orotraqueal.

da escolha do intubador, de acordo com sua experiência e familiaridade com o método. Acredita-se que possa haver benefício em usar lâminas hiperanguladas em pacientes obesos ou com restrição de mobilidade cervical, como vítimas de trauma.

Fibroscopia

Pouco disponível por ser mais cara que os outros métodos e por requerer treinamento não habitualmente fornecido nas faculdades e programas de residência. É útil por facilitar a visualização da glote e servir como guia ao tubo endotraqueal.

Máscara laríngea intubadora

O uso da máscara laríngea intubadora (Figuras 5 e 6) é equivalente ao da máscara laríngea convencional, porém permite a passagem de tubo endotraqueal pelo seu interior para intubação sem visualização direta. Dois modelos são liberados pela Anvisa para venda no mercado nacional, Fastrach e Cookgas AirQ. Ao optar por intubar o paciente utilizando a máscara laríngea, deve-se segurar o apoio de metal da máscara e fazer o movimento de elevação equivalente ao movimento da laringoscopia. A seguir, esvazia-se o balonete da máscara e se passa o tubo endotraqueal.

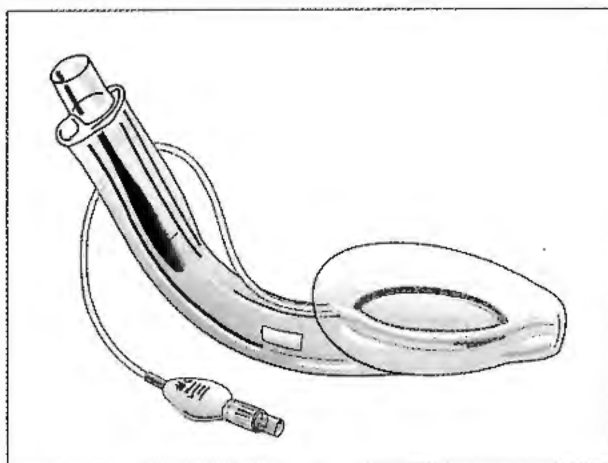


FIGURA 5 Máscara laríngea convencional.

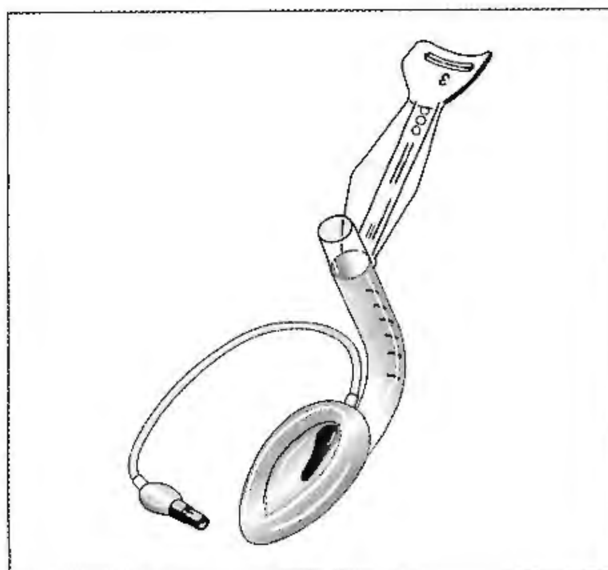


FIGURA 6 Máscara laríngea intubadora.

Tubo retroglótico

É utilizado para intubação às cegas. Possui dois balonetes e, habitualmente, duas vias de ventilação (distal e entre os balonetes). Três modelos estão disponíveis no Brasil, Combitube, Rusch EasyTube e King LT. Seu desenho é ideal para que seja possível ventilar o paciente mesmo sem introdução direta do tubo na traqueia.

INTUBAÇÃO ACORDADO

Intubação acordado é realizada quando se usa anestesia tópica e pouca ou nenhuma sedação, mantendo o paciente com *drive* respiratório preservado durante todo o procedimento.

Indicação

Pode-se optar pela intubação acordado quando há necessidade de examinar a via aérea ou se antecipa uma via aérea anatômica ou fisiologicamente difícil, na qual planos de resgate possivelmente falharão.

Contraindicações

Não se deve fazer o procedimento da intubação acordado em pacientes que precisem de uma via aérea avançada imediatamente ou que estão deteriorando muito rapidamente. Essa técnica demanda tempo para ser realizada com segurança.

Passo a passo e preparo

Como em todos os manuseios da via aérea, deve-se preparar todos os materiais necessários antes do procedimento, assim como deixar à mão os materiais para via aérea de resgate.

Deve-se melhorar as condições para a absorção do anestésico local; glicopirrolato 0,005 mg/kg intravenoso, 10-20 minutos antes da intubação, é a medicação de escolha para redução de secreções.

Deve-se então calcular a dose máxima de lidocaína para o paciente. A dose máxima para lidocaína intravenosa é entre 3-5 mg/kg, o uso tópico tem biodisponibilidade menor que o uso intravenoso.

Nebulização de 5 mL de lidocaína 2% para anestesia da cavidade oral, nasal e hipofaringe é o passo seguinte.

A dose aqui descrita de lidocaína é de 100 mg; deve-se adequar a dose ao paciente.

- Intubação orotraqueal: o paciente deverá gargarejar e bochechar, porém não engolir, 4 mL de lidocaína 2%.

Com a língua exteriorizada aplicam-se 5-10 jatos de lidocaína a 10% na base da língua, úvula e restante da orofaringe, estendendo o máximo possível à laringe.

Ainda com a língua exteriorizada, aplica-se de 1 a 2 g de lidocaína gel 2% (1 g equivale a 4 cm × 0,5 cm do gel) com um abaixador de língua na base da língua do paciente, auxiliando na anestesia da hipofaringe.

Para a anestesia de traqueia e da laringe, pode-se utilizar um dispositivo de cateter sobre a agulha 20 G, com o cateter reduzido a aproximadamente 1-1,5 cm. Após retirada da agulha, injetam-se 3-4 mL de lidocaína a 2% através de punção da membrana cricotireoide.

A dose aqui descrita de lidocaína é de 300 mg; deve-se adequar a dose ao paciente.

- Intubação nasotraqueal: com auxílio de um atomizador, aplicam-se 3 mL de lidocaína aquosa 2% com 1 mL de fenilefrina 1% desde a região posterior da cavidade nasal até a porção anterior. Com a língua exteriorizada, aplicam-se 5-10 jatos de lidocaína a 10% na base da língua, úvula e restante da orofaringe, estendendo o máximo possível à laringe.

Ainda com a língua exteriorizada, aplica-se de 1 a 2 g de lidocaína gel 2% (1 g equivale a 4 cm × 0,5 cm do gel) com um abaixador de língua na base da língua do paciente, auxiliando na anestesia da hipofaringe.

Coloque lidocaína gel ao redor do tubo e insira-o na cavidade nasal, com sua ponta proeminente lateralizada, antes de introduzir o endoscópio.

Durante a tentativa de intubação, deve-se prestar atenção especial à possibilidade de trajeto alternativo submucoso. Caso aconteça, deve-se retirar o tubo e utilizar a outra narina para a intubação.

Fraturas de base de crânio e de maxila são contraindicações à técnica.

A dose aqui descrita de lidocaína é de 280 mg; deve-se adequar a dose ao paciente.

- Sedação: pode-se realizar sedação para procedimento, caso necessário. O uso de cetamina, em alíquotas de 25-50 mg até a sedação desejada, é o recomendado.

TABELA 2 Os 7 passos da sequência rápida de intubação (SRI)

1. Preparação
Preparo de medicação
Monitor com cardioscopia, oximetria, pressão arterial e capnografia em forma de onda disponíveis
Acesso venoso fixado e testado, preferencialmente dois
Laringoscópio, preferencialmente videolaringoscópio, testado
Tubo endotraqueal do tamanho desejado e 0,5 mm menor com balonetes testados
Fio-guia reto em todo o seu trajeto com uma curvatura anterior menor que 35°, proximal ao balonete (opcional)
Equipamentos para via aérea de resgate
2. Pré-oxigenação
Não ventilar paciente, exceto se saturação de O_2 < 93%
Oxigênio com a maior concentração possível por no mínimo 3 minutos antes da indução hipnótica
Inclinação do paciente de 30-45°
Bolsa-válvula-máscara, com reservatório, ligada a fluxômetro de oxigênio a 15 L por minuto ou máscara não reinalante com fluxômetro de oxigênio completamente aberto
Manter máscara até a laringoscopia

(continua)

TABELA 2 Os 7 passos da sequência rápida de intubação (SRI) *(continuação)*

3. Otimização pré-intubação
Correção da pressão arterial com uso de vasopressor, se necessário
Uso de fentanila: deve ser criterioso e não é indicado rotineiramente pelo seu efeito hipotensor. Pode ser usada em casos de sangramento intracraniano ativo ou dissecção aórtica e que estejam em crise hipertensiva. Infusão lenta (infusão rápida é associada com hipertonia muscular) em 3 a 5 minutos antes da indução de hipnose. Dose de 3 µg/kg
Lidocaína pode ser considerada em pacientes com hipertensão intracraniana ou exacerbação de asma 3 minutos antes da indução hipnótica na dose de 1,5 mg/kg IV
4. Indução da hipnose e paralisia
Infusão rápida de hipnótico e de bloqueador neuromuscular, em *bolus*
Não ventilar com bolsa-válvula-máscara os pacientes com saturação de oxigênio maior ou igual a 93%
5. Posicionamento
A altura da cama deve corresponder à altura do processo xifoide do intubador
O paciente deve ser levado o mais próximo da cabeceira da cama quanto possível
O meato auditivo externo deve ficar na mesma altura do manúbrio do esterno. Coxim deve ser posicionado no occipito
Em pacientes obesos, o uso de uma rampa torácica auxilia no posicionamento: lençóis dispostos em formato de rampa desde a cintura escapular até o occipício auxiliam no posicionamento
6. Posicionamento do tubo
Após o início da flacidez da musculatura facial, dave-se proceder com a intubação
A confirmação do posicionamento com a medida de CO_2 expirado é obrigatória, capnografia com forma de onda é o padrão-ouro
Os pacientes podem receber tentativas de intubação (recomendamos o máximo de 3) antes que a saturação de oxigênio fique abaixo de 93% e seja necessário ventilar com bolsa-válvula-máscara
O uso da pressão cricóidea (manobra de Sellick) é contraindicado e a manobra BURP é controversa
O melhor ajuste à visualização é a laringoscopia bimanual. Ao contrário da pressão cricóidea e do BURP, embos realizados por um assistente, a laringoscopia bimanual é realizada pelo médico operador da intubação, que faz a manipulação da cartilagem tireoidiana com visualização direta da via aérea. Depois que a via aérea é otimizada, a cartilagem tireoidiana é mantida na mesma posição por um assistente, o que liberta a mão direita do operador para colocar o tubo traqueal
7. Pós-intubação
O tubo deve ser fixado para evitar extubação ou intubação seletiva acidental
O paciente deve ser conectado ao ventilador mecânico com ajustes personalizados ao seu tamanho e patologia
Instabilidade hemodinâmica pode ocorrer após a intubação e requer correção precoce
Obter radiografia de tórax para confirmar o posicionamento do tubo e avaliar o parênquima pulmonar
O uso de bloqueadores neuromusculares e sedativos deva sar avaliado individualmente

LITERATURA RECOMENDADA

1. Abdelmalak B, Makary L, Hoban J, Doyle DJ. Dexmedetomidine as sole sedative for awake intubation in management of the critical airway. Journal of Clinical Anesthesia. 2007;19(5):370-3.
2. Algie CM, Mahar RK, Tan HB, Wilson G, Mahar PD, Wasiak J. Effectiveness and risks of cricoid pressure during rapid sequence induction for endotracheal intubation. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015 November 18.
3. Allman KG. The effect of cricoid pressure application on airway patency. Journal of Clinical Anesthesia. 1995;7(8):714.
4. Brown CA, Sakles JC, Mick NW (eds.). The Walls manual of emergency airway management. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2017.
5. Driver BE, Prekker ME, Kornas RL, Cales EK, Reardon RF. Flush rate oxygen for emergency airway preoxygenation. Annals of Emergency Medicine. 2017;69(1):1-6.
6. Ellis DY, Harris T, Zideman D. Cricoid pressure in emergency department rapid sequence tracheal intubations: a risk-benefit analysis. Annals of Emergency Medicine. 2007;50(6):653-65.
7. Gu W-J, Fei W, Lu T, Jing-Chen L. Single-dose etomidate does not increase mortality in patients with sepsis. Chest. 2015;147(2):335-46.
8. Harris T, Ellis DY, Foster L, Lockey D. Cricoid pressure and laryngeal manipulation in 402 pre-hospital emergency anaesthetics: Essential safety measure or a hindrance to rapid safe intubation? Resuscitation. 2010;81(7):810-6.
9. Jabre P, Combes X, Lapostolle F, Dhaouadi M, Ricard-Hibon A, Vivien B, et al. Etomidate versus ketamine for

rapid sequence intubation in acutely ill patients: a multicentre randomised controlled trial. The Lancet. 2009;374(9686):293-300.
10. Johnson RI, Cannon EK, Mantilla CB, Cook DA. Cricoid pressure training using simulation: a systematic review and meta-analysis. British Journal of Anaesthesia. 2013;111(3):338-46.
11. Levitan RM, Kinkle WC, Levin WJ, Everett WW. Laryngeal view during laryngoscopy: a randomized trial comparing cricoid pressure, backward-upward-rightward pressure, and bimanual laryngoscopy. Annals of Emergency Medicine. 2006;47(6):548-55.
12. Lin C, Durieux ME. Ketamine and kids: an update. Pediatric Anesthesia. 2005;15(2):91-7.
13. Mcphee LC, Badawi O, Fraser GL, Lerwick PA, Riker PR, Zuckerman IH, et al. Single-dose etomidate is not associated with increased mortality in ICU patients with sepsis. Critical Care Medicine. 2013;41(3):774-83.
14. Pfizer Inc. Amidate – etomidato injection, solution. November 2017.
15. Pfizer Inc. Ketamine hydrochloride – ketamine hydrochloride injection, solution, concentrate. October 2017.
16. Pfizer Inc. Midazolam hydrochloride – midazolam hydrochloride injection, solution. May 2017.
17. Powell D, Miller R. The effect of repeated doses of succinylcholine on serum potassium in patients with renal failure. Anesthesia & Analgesia. 1975;54(6).
18. Price B, Arthur AO, Brunko M, Frantz P, Dickson JO, Judge T, et al. Hemodynamic consequences of ketamine vs etomidate for endotracheal intubation in the air medical setting. The American Journal of Emergency Medicine. 2013;31(7):1124-32.
19. Schow AJ, Lubarsky DA, Olson RP, Gan TJ. Can succinylcholine be used safely in hyperkalemic patients? Anesthesia & Analgesia. 2002;95(1):119-22.
20. Takahata O, Kubota M, Mamiya K, Akama Y, Nozaka T, Matsumoto H, Ogawa H. The efficacy of the "BURP" maneuver during a difficult laryngoscopy. Survey of Anesthesiology. 1998;42(1):48.
21. Tobias J. Etomidate in pediatric anesthesiology: Where are we now? Saudi Journal of Anaesthesia. 2015;9(4):451.
22. Weingart SD, Levitan RM. Preoxygenation and prevention of desaturation during emergency airway management. Annals of Emergency Medicine. 2012;59(3).
23. Weingart SD. Preoxygenation, reoxygenation, and delayed sequence intubation in the emergency department. The Journal of Emergency Medicine. 2011;40(6):661-7

3

Atendimento à parada cardiorrespiratória

Braian Valério Cassiano de Castro
Klícia Duarte Amorim
Júlio César Garcia de Alencar
Heraldo Possolo de Souza

Pontos importantes

- A parada cardiorrespiratória (PCR) é definida como a cessação súbita da função mecânica cardíaca com consequente colapso hemodinâmico.
- A chance de sobreviver a uma PCR depende do rápido reconhecimento e do início imediato de manobras adequadas de ressuscitação cardiopulmonar (RCP).
- As compressões torácicas e a desfibrilação continuam sendo os procedimentos mais essenciais da RCP. O rápido início das compressões torácicas de alta qualidade é a intervenção mais importante para se obter retorno da circulação espontânea (RCE) e recuperação neurológica.
- Treinamento da equipe e conhecimento do equipamento são essenciais para que os procedimentos durante a RCP sejam realizados de maneira correta e no tempo adequado.
- Apesar da letalidade e da alta frequência dessa condição, apenas 25% das recomendações da American Heart Association são classe I. Contudo, é preciso entender que a ausência da evidência mostrando benefício não significa ausência do benefício.

INTRODUÇÃO

A parada cardiorrespiratória (PCR) é definida como a cessação súbita da função mecânica cardíaca, com consequente colapso hemodinâmico. Ocorre concomitantemente ou logo após o aparecimento de sintomas e é sempre uma situação extrema de emergência médica.

A chance de sobreviver a uma PCR depende do rápido reconhecimento e do início imediato de manobras adequadas de ressuscitação cardiopulmonar (RCP). A PCR pode ser reversível quando tratada de forma rápida e efetiva, porém pode evoluir para óbito nos casos em que não ocorre intervenção adequada e imediata. Assim, utilizamos o termo parada cardiorrespiratória para aqueles eventos que são rapidamente detectados, enquanto ainda há possibilidade de RCE através de RCP. Os casos que evoluem para óbito ou aqueles em que a ressuscitação cardiopulmonar não é executada devem ser classificados como morte súbita cardiovascular.

EPIDEMIOLOGIA

Todo ano aproximadamente 6,5 a 8,5 milhões de pessoas são vítimas de parada cardiorrespiratória no mundo, sendo em torno de metade delas pessoas com menos de 65 anos. Aproximadamente 70% das PCRs são extra-hospitalares e 80% apresentam fibrilação ventricular (FV) ou taquicardia ventricular sem pulso (TVsp).

A principal etiologia da PCR é o infarto agudo do miocárdio (IAM), mas outras etiologias como as emergências neurológicas perfazem em torno de 16% das paradas cardiorrespiratórias extra-hospitalares (PCR-ExH).

As estatísticas sobre PCR são bastante variáveis entre países e até mesmo entre regiões de uma mesma nação. Na América do Norte, anualmente, cerca de 300.000 pacientes são vítimas de PCR-ExH, enquanto na Europa esse número é por volta de 275.000. Quando se consideram somente os pacientes que foram submetidos à RCP, esse número, na Europa, varia entre 16 e 119 a cada 100.000 habitantes por

ano. Em uma revisão sistemática, foram incluídos artigos de diversos países referentes à epidemiologia da PCR-ExH. Os autores analisaram uma população total de 100 milhões de habitantes e 178.440 casos de PCR. A incidência média global da PCR-ExH na população adulta foi de 95,9 por 100.000 habitantes por ano, sendo na Ásia 52,5, na Europa 86,4, na América do Norte 98,1 e na Austrália 112,9.

Em um outro estudo multicêntrico realizado nos Estados Unidos e no Canadá, a incidência de PCR com ativação do sistema médico de emergência (SME) foi, em média, de 95,7/100.000 pessoas ao ano, variando de 71,8/100.000 habitantes, em Ottawa, a 159,0/100.000 habitantes, em Dallas. Esse estudo avaliou uma população total de 21,4 milhões de pessoas, onde se registraram 20.520 eventos; desses, 8.622 não tiveram manobras de RCP iniciadas, por terem documentos com essa solicitação assinados por médicos, por serem pacientes com história prolongada de doença intratável ou terminal, ou por solicitação dos familiares. O fato é que, apesar dos esforços visando ao atendimento básico de vida (ver adiante) pelo leigo, apenas 45% deles iniciam a RCP, e o desfibrilador externo automático é colocado em apenas 1% dos casos domiciliares e em 8% dos casos ocorridos em ambientes públicos. Um estudo brasileiro, realizado em Porto Alegre entre janeiro e outubro de 2008, contabilizou 593 casos de PCR não traumática, com 260 tentativas de ressuscitação, números parecidos aos dos outros países. Se extrapolarmos os dados desse estudo para todo o Brasil, podemos estimar que ocorrem no país aproximadamente 220 mil PCRs ao ano, sendo 180 mil em ambiente pré-hospitalar.

Em relação à sobrevida desses pacientes, os números são ainda mais díspares. Considerando-se que o prognóstico de um paciente após uma ressuscitação bem-sucedida depende em grande parte da condição do sistema nervoso central (SNC) e que a preservação da função do SNC depende de um rápido reconhecimento e de adequada RCP, fica claro que, onde a "corrente de sobrevivência" (ver adiante) é mais eficaz, o número de pacientes que se recuperam é maior, podendo a RCP imediata duplicar ou triplicar as chances de sobrevivência a uma FV. Se a FV permanecer sem atendimento por 15 minutos, ela deteriorará para assistolia. Cada minuto de um ritmo chocável sem desfibrilação diminui em 10% a chance de sobrevivência, de modo que após 12 minutos essa chance varia de 0 a 5%.

A sobrevida média de pacientes adultos com PCR-ExH é, de acordo com uma grande metanálise global, aproximadamente 7%, sendo que uma maior taxa de sobrevivência, de 8-11%, é relatada em pacientes cuja parada cardiorrespiratória ocorreu em um momento em que o atendimento pré-hospitalar já estava no local. Nos Estados Unidos, a média é de 7,9%, porém com grandes variações regionais. No Alabama, a taxa é de 3%, enquanto em Seattle, cidade que criou uma infraestrutura e treinamento bastante eficiente para reconhecer e iniciar rapidamente a RCP, essa taxa chega a 16,3%. É importante também ressaltar que esses números vêm aumentando, principalmente devido à conscientização da comunidade e ao treinamento de leigos e equipes médicas. Nos Estados Unidos, a taxa de sobrevivência até a chegada ao hospital de pacientes atendidos na rua subiu de 14,3% em 2006 para 20,8% em 2012. Contudo, a mortalidade da PCR-ExH permanece alta, sendo que apenas 25% dos pacientes alcançam RCE e menos de 10% a alta hospitalar. Se o serviço médico de emergência for prontamente ativado, chegar no local da vítima em 5 minutos e entregar precocemente o choque, a taxa de sobrevivência máxima esperada para esse paciente é de 30%.

Quando são avaliadas somente as PCRs que ocorrem em pacientes internados em hospitais, os números são diferentes, com uma taxa de RCE variando em torno de 50%; isso é atribuído à maior vigilância e, consequentemente, maior rapidez com que medidas de ressuscitação são realizadas. Um estudo norte-americano mostrou que a incidência geral de parada cardiorrespiratória intra-hospitalar (PCR-InH) em idosos foi de 2,73 eventos por 1.000 internações e que a sobrevida global após RCP foi de 18,3%. Interessante notar que não houve melhora significativa desses números em mais de duas décadas (20). Em adultos jovens internados (18 a 64 anos de idade), foram identificadas 236.069 PCRs entre 2007 e 2012 nos Estados Unidos. Nessa amostra, 30,4% sobreviveram até a alta hospitalar, sendo que sexo feminino e ritmo chocável foram fatores associados com melhor prognóstico. Felizmente, dos pacientes que sobrevivem à alta hospitalar, independente da apresentação inicial, 78% evoluem com boa função neurológica.

A diferença entre sobrevida dos pacientes submetidos à ressuscitação cardiopulmonar extra-hospitalar e intra-hospitalar (onde a chance de reco-

nhecimento e tratamento precoce da PCR é maior) é mais um indício de que o principal fator envolvido em um melhor prognóstico é a rapidez no início das manobras de RCP.

FISIOPATOLOGIA

Fases da PCR

Existem três fases distintas na PCR: fase elétrica, fase hemodinâmica e fase metabólica.

- Fase elétrica: é definida pelo período inicial da parada cardiorrespiratória, isto é, os primeiros 4 a 5 minutos, geralmente em FV. Desfibrilação imediata e RCP de alta qualidade se fazem necessárias para otimizar a sobrevivência dos pacientes nessa fase.
- Fase hemodinâmica: consiste no período de 4 a 10 minutos após PCR. Essa fase representa a depleção dos substratos para um adequado metabolismo. Assim, a desfibrilação e a RCP de alta qualidade ainda são medidas críticas nos pacientes dessa fase.
- Fase metabólica: é o período que sucede 10 minutos de PCR e é representada por acidose e disfunção celular graves. O tratamento de pacientes nessa fase é primariamente baseado em cuidados pós-parada cardíaca, incluindo hipotermia terapêutica. Se nessa fase não ocorrer o retorno da circulação espontânea, as chances de sobrevivência caem drasticamente e o paciente geralmente não sobrevive.

Compressões torácicas

Um dos principais preditores de sucesso na RCP é a correta execução de compressões torácicas externas, principal responsável pela circulação sanguínea em pacientes nessa situação. A compressão cardíaca externa foi descrita pela primeira vez na década de 1960 e, embora seja fundamental a aplicação rítmica de força ao peito da vítima, o exato mecanismo pelo qual essa manobra causa a circulação do sangue permanece motivo de controvérsia. Para explicar o fluxo sanguíneo durante a fase da compressão cardíaca, as principais teorias são a da "bomba cardíaca" e da "bomba torácica".

A teoria da "bomba cardíaca" foi a primeira a ser proposta e afirma que a compressão simultânea dos ventrículos direito e esquerdo entre o esterno e a coluna vertebral cria um gradiente de pressão entre o ventrículo e a aorta. Essa teoria pressupõe que as valvas atrioventriculares permaneçam fechadas durante a compressão. Como consequência, a pressão lateral pleural e as pressões arterial e venosa intratorácica devem ser diferentes; a pressão arterial intratorácica deve ser igual à pressão extratorácica e a pressão venosa intratorácica deve ser maior que a extratorácica (devido às válvulas e provável colapso venoso). Dessa maneira, seria criado um gradiente arterial-venoso periférico, resultando em fluxo sanguíneo adiante, com o ventrículo se enchendo durante a descompressão.

Estudos posteriores, no entanto, sugeriram que esse mecanismo só funcionaria em uma situação onde a compressão ocorresse sempre no local ideal, o que raramente acontece. Esses estudos mostravam que as valvas cardíacas permaneciam abertas durante a compressão cardíaca, estabelecendo um gradiente arteriovenoso e impulsionando o sangue através do sistema vascular, mesmo sem que o coração fosse diretamente comprimido entre o esterno e a coluna. Esse mecanismo que explica o fluxo durante a compressão torácica externa foi chamado de "bomba torácica". Essa teoria propõe que, mais importante que o momento da compressão torácica, é o momento da descompressão, por induzir o fluxo de sangue para o coração, aumentando a pré-carga e levando à perfusão das artérias coronárias. O importante é que essa descompressão ocorra de maneira completa.

A teoria da "bomba torácica" explica melhor a perfusão do SNC durante a RCP, pois evidências sugerem que a perfusão cerebral ocorre tanto na sístole (compressão) quanto na diástole quando o retorno da caixa torácica à sua posição original é total (descompressão). É importante notar que o fluxo na carótida comum durante compressões torácicas executadas de maneira adequada é de aproximadamente 300 mL/min e é inversamente proporcional ao tempo entre o evento e o início da RCP. Retardo em reconhecer a PCR e RCP inadequada podem levar a sequelas neurológicas catastróficas naqueles pacientes que retornam à circulação espontânea.

Em resumo, as evidências atuais sugerem que ambos os mecanismos, a "bomba cardíaca" e a "bomba torácica", estão em ação durante as compressões cardíacas externas. Os estudos, no entanto, ainda não são conclusivos e ainda há um longo caminho de pesquisa sobre o assunto.

Desfibrilação

Na FV, a contração coordenada do miocárdio ventricular é substituída por excitação desorganizada

de alta frequência, resultando em contração desorganizada das fibras miocárdicas e, consequentemente, na falha do coração em bombear o sangue. As principais causas de FV são a falta de fluxo sanguíneo adequado para o músculo cardíaco ou danos no músculo cardíaco devido à isquemia, cardiomiopatia, doenças da aorta, toxicidade de drogas e sepse.

A desfibrilação elétrica tem um objetivo simples: interromper a fibrilação e restaurar o ritmo sincronizado em todo o miocárdio a partir do foco sinusal. Há mais de um século é sabido que esse objetivo é alcançado aplicando um choque elétrico através do coração. O mecanismo pelo qual o choque retorna o ritmo ao normal ainda é motivo de controvérsia.

As teorias clássicas sugerem que um campo elétrico produzido por um choque seja capaz de estimular todo o miocárdio, incluindo regiões em vários estados de repolarização e refratariedade. Dessa maneira, ocorreria uma despolarização homogênea, interrompendo os padrões fibrilatórios e redefinindo a condução elétrica no tecido. Essa teoria foi posteriormente expandida, quando se demonstrou que a desfibrilação poderia ocorrer sem que todo o miocárdio fosse afetado. Assim, se uma determinada região acima do que se chamava de massa crítica fosse despolarizada e retomasse a sincronização, esta poderia se espalhar, retomando o ritmo normal do coração.

Posteriormente, desenvolveu-se uma teoria alternativa, baseada no mesmo conceito inicial da extensão da refratariedade. Para essa teoria, um choque aplicado seria capaz de estender uniformemente o período refratário do tecido capturado, aumentando a duração do potencial de ação através do tecido, removendo a "memória" das ondas fibrilatórias que mantinham a arritmia e, ao final, resultando em recuperação do ritmo normal em todo o miocárdio.

Uma terceira teoria surgiu, baseada nos mecanismos que induzem a arritmia. Em modelos experimentais, a aplicação de um choque ao tecido durante o período vulnerável de repolarização pôde induzir FV. Nesse modelo, observou-se que havia um limite superior na força de choque capaz de induzir uma arritmia. A partir daí, postulou-se que, para ser bem-sucedido, um choque deve ser capaz de impedir a progressão das frentes de ativação e alcançar um gradiente de potencial suficiente em todo o miocárdio, de modo a não permitir os fenômenos de reentrada que causam a arritmia.

Embora essas teorias não sejam necessariamente mutuamente excludentes, há necessidade de se criar novos paradigmas para explicar os mecanismos da desfibrilação bem-sucedida e também aqueles de quando ela não funciona. Novas tecnologias, particularmente o mapeamento óptico, fornecem importantes informações sobre a eletrofisiologia da desfibrilação cardíaca, porém uma discussão mais aprofundada do assunto está fora do escopo deste capítulo.

CLASSES DE RECOMENDAÇÃO E NÍVEIS DE EVIDÊNCIA

Apesar do desenvolvimento da ressuscitação cardiopulmonar, da desfibrilação elétrica e de outras técnicas de ressuscitação avançada nos últimos 50 anos, as taxas de sobrevivência continuam baixas. A melhor maneira de oferecer as compressões torácicas e o suporte ventilatório durante a PCR se mantém incerta. Mesmo após décadas de estudo, nenhuma droga administrada durante a PCR se mostrou benéfica no aumento da sobrevida de pacientes neurologicamente intactos. Apesar da letalidade e da alta frequência dessa condição em nosso meio, ainda vivemos diante do desconhecido, visto que apenas 25% das recomendações da AHA são classe I, e apenas 1% da evidência é nível A. Contudo, é preciso entender que a ausência da evidência mostrando benefício não significa evidência da ausência do benefício.

MANOBRAS E PROCEDIMENTOS

Compressões

As compressões torácicas e a desfibrilação continuam sendo os componentes mais essenciais da RCP. O rápido início das compressões torácicas de alta qualidade é a intervenção mais importante para se obter RCE e recuperação neurológica. É por esse motivo que a American Heart Association (AHA), que edita as diretrizes para o atendimento da PCR, reorganizou, em sua última publicação, a sequência "ABC" para "CAB".

A pressão de perfusão coronariana (PPC) é um dos principais fatores para alcançar o retorno da circulação espontânea, e ela é atingida por meio das compressões torácicas em uma frequência e profundidade adequadas, com o paciente em posição supina em superfície rígida; no entanto, em situações em que não for possível colocar o paciente em posição supina, a AHA considera como razoável (classe IIB; nível C) a RCP prona.

Compressões acima de 120/min aumentam a chance de inadequada profundidade torácica, e profundidade acima de 6 cm está associada ao aumento de lesões intratorácicas; portanto, a AHA preconiza 100 a 120 compressões por minuto com profundidade de 5 a 6 cm. Contudo, por mais perfeita que seja a compressão, ela vai gerar no máximo 1/3 do débito cardíaco fisiológico, que é o necessário para perfundir adequadamente coração, rins e cérebro.

Mesmo pequenas interrupções nas compressões torácicas durante a RCP podem reduzir o fluxo sanguíneo e a perfusão orgânica, portanto, as checagens de pulso, de ritmo e a desfibrilação devem ser realizadas o mais brevemente possível. Uma vez interrompidas as compressões, leva-se em torno de 1 minuto de RCP de alta qualidade para restabelecer a pressão de perfusão coronariana e tecidual adequadas. Uma maneira de se otimizar e minimizar as interrupções é manter as compressões durante a recarga do desfibrilador, pausando as compressões apenas no momento do choque.

Na ausência de uma via aérea avançada, devem ser realizadas 30 compressões para cada 2 ventilações. Entretanto, para profissionais do SME, a AHA fez uma atualização em 2017 postulando que considera razoável o profissional realizar ventilações assíncronas com as compressões, na proporção de 1 ventilação a cada 6 segundos, mesmo sem uma via aérea avançada. Após estabelecimento de uma via aérea avançada, obrigatoriamente, as compressões torácicas devem ser realizadas continuamente e simultaneamente às ventilações, que devem ser realizadas a cada 6 segundos.

A Tabela 1 lista algumas das complicações possíveis relacionadas às compressões torácicas, as quais podem ocorrer mesmo quando o procedimento for executado de maneira adequada.

TABELA 1 Possíveis complicações das compressões torácicas

▪ Fratura de arcos costais
▪ Fratura do esterno
▪ Contusão pulmonar
▪ Pneumotórax
▪ Contusão miocárdica
▪ Derrame pericárdico
▪ Laceração esplênica
▪ Laceração hepática

Dispositivos de compressão mecânica

Dispositivos de compressão mecânica não se mostraram superiores ou inferiores em relação às compressões manuais, e seu uso de rotina não é recomendado. Contudo, em algumas situações como a escassez de profissionais ou ambientes estreitos de difícil acesso e transporte, esses dispositivos podem aumentar a segurança e permitir que o profissional de saúde possa focar em outros elementos da ressuscitação. Em sistemas em que o paciente é transportado em PCR, como nos serviços médicos de atendimento pré-hospitalar, os dispositivos de compressão mecânica têm se mostrado mais seguros e, nesse contexto, capazes de manter melhor qualidade de compressão torácica.

Indicações formais ao uso de dispositivos de compressão mecânica são: pouca disponibilidade de profissionais, RCP associada a hipotermia, RCP prolongada, RCP durante transporte, RCP na sala de angiografia e RCP durante preparo para ECPR (classe IIB; nível C).

Dispositivos de *feedback*

Os dispositivos de *feedback* informam aos profissionais envolvidos na RCP sobre a qualidade dos procedimentos efetuados. As informações são mostradas em tempo real, através de sinais visuais e/ou sonoros, nos monitores utilizados para acompanhar a RCP.

Alguns estudos têm mostrado maior regularidade da frequência e mais adequada profundidade das compressões através desses dispositivos de *feedback*. A AHA recomenda, por enquanto, o uso desses dispositivos como um adjunto para o treinamento de RCP, pois não existem ainda evidências confiáveis de benefício no atendimento a pacientes em PCR.

Dispositivos de limiar de impedância

O dispositivo de limiar de impedância (DLI) é uma válvula com sensor de pressão que é acoplada ao tubo endotraqueal, ao dispositivo supraglótico ou à máscara facial. O DLI age limitando a entrada de ar nos pulmões durante a descompressão da massagem torácica, aumentando a pressão intratorácica negativa gerada pelo retorno da parede torácica e, assim, melhorando o retorno venoso e o débito cardíaco durante a RCP. Três estudos randomizados controlados avaliaram seu benefício na PCR e em nenhum deles se encontrou benefício em relação à

chance de RCE, à admissão em UTI, à sobrevivência em 24 h, ou a qualquer benefício neurológico em relação à ressuscitação cardiopulmonar convencional. Desse modo, a AHA não recomenda seu uso de rotina (classe III, nível A).

Em contrapartida, o uso combinado do DLI com dispositivos de compressão- descompressão ativa parece ter algum benefício em relação a RCP convencional no que diz respeito ao aumento da chance de RCE e à sobrevivência em 24 h. Um estudo randomizado controlado, realizado em 7 regiões diferentes nos EUA, incluiu 2.738 pacientes na análise e encontrou uma relação do aumento da taxa de alta hospitalar com prognóstico neurológico favorável. Apesar das limitações e dos poucos estudos que avaliaram esse dispositivo, a AHA já considera como uma alternativa razoável à RCP convencional se houver o equipamento e a equipe treinada disponível (classe IIB, nível C).

Desfibrilação

Nos Estados Unidos, os aparelhos de desfibrilação monofásicos tradicionais foram quase completamente substituídos pelos aparelhos bifásicos; isso se deve ao fato de que a energia necessária para se desfibrilar com sucesso é menor nesses aparelhos, o que também diminui a chance de disfunção miocárdica pós-choque. No atendimento pré-hospitalar, a desfibrilação é realizada por desfibrilador externo automático (DEA), que é de fácil utilização, podendo ser aplicada por socorristas leigos (p. ex.: bombeiros, agentes policiais e paramédicos), pois o DEA analisa o ritmo automaticamente e indica se o choque é necessário sem a necessidade de o operador interpretar o ritmo.

No início da ressuscitação de um paciente em PCR, o ritmo deve ser checado e, na presença de ritmo chocável (FV ou TVsp), a desfibrilação deve ser realizada o mais precocemente possível e não deve ser atrasada pelas compressões torácicas. É necessário, no entanto, atentar que a desfibrilação sem a RCP poderá resultar em RCE principalmente nos primeiros 2 minutos; após esse período, a evidência é conflitante. Ademais, o choque deve ser entregue rapidamente com interrupções mínimas na RCP. Isso pode ser facilitado e agilizado com o uso de pás adesivas que dispensam a colocação a cada ciclo das pás e do gel condutor.

O ritmo de atividade elétrica sem pulso (AESP) pode ser observado após uma desfibrilação bem-sucedida; assim, mesmo se um ritmo organizado se apresentar no monitor, é necessária a manutenção da RCP por mais um ciclo.

TABELA 2 Energia necessária para desfibrilar de acordo com o aparelho

Aparelho	Energia
Monofásico	360 J
Bifásico	120 a 200 J (dependendo do fabricante)
Desconhecido	Carga máxima

Posicionamento das pás

- Posição anteroapical: uma pá é colocada em ápice cardíaco e a outra pá é colocada em região infraclavicular direita. É a posição adequada para pacientes em posição supina.
- Posição anteroposterior: uma pá adesiva é colocada em região paraesternal esquerda e a outra pá é colocada em região infraescapular esquerda.
- Posição posteroapical: uma pá adesiva é colocada em região precordial e a outra pá é colocada em região infraescapular esquerda.

Precauções

Sempre verifique se não há ninguém em contato com o paciente no momento do choque, pois a cor-



FIGURA 1 Posição anteroapical para colocação das pás de desfibrilação.
Adaptada de American Heart Association – Advanced Cardiovascular Life Support (ACLS) – Provider.

rente usada para a desfibrilação pode induzir a fibrilação ventricular em um indivíduo. Se o paciente se encontrar molhado, é preciso secá-lo antes de entregar o choque, e de maneira nenhuma o paciente deve ser desfibrilado em superfície condutora de eletricidade.

Além disso, recomenda-se sempre interromper a ventilação e o fornecimento de oxigênio e retirar todos os objetos metálicos e "*patches*" de medicações do paciente para prevenir possíveis queimaduras e incêndio. Em pacientes com grande quantidade de pêlos se faz necessário realizar uma rápida tricotomia para garantir adequado contato entre as pás e a pele.

Por fim, para uma adequada desfibrilação é preciso garantir que o gel condutor de uma pá se mantenha a mais de 5 cm de distância da outra pá. Em pacientes com marca-passo, é preciso manter pelo menos 12,5 cm de distância entre as pás e o dispositivo.

A Tabela 3 lista as possíveis complicações da desfibrilação.

Vias aéreas

Abertura da via aérea

Ao acessar a via aérea de um paciente em parada respiratória com pulso presente ou de pacientes com necessidade de ventilação, é necessário realizar primeiramente manobras que possam abrir a via aérea de maneira adequada.

Se houver história de trauma associado é recomendado que se realize a manobra "*jaw thrust*" (elevação da mandíbula), pois permite a abertura da via aérea mantendo a cervical estável em posição neutra. A manobra consiste em elevar a mandíbula para frente pelo ângulo da mandíbula (Figura 2A). Por outro lado, se não houver história de trauma, pode ser realizada a manobra "*head tilt-chin lift*", que consiste na elevação do queixo e extensão da cabeça (Figura 2B). O simples ato de abrir a via aérea já pode ser suficiente para o retorno da respiração espontânea. Posteriormente, torna-se necessária a avaliação da cavidade oral de modo a identificar eventual presença de secreções ou de corpo estranho; afinal, a obstrução de via aérea é causa frequente de parada respiratória e a aspiração ou retirada do fator obstrutivo se torna imperativa nesse contexto.

TABELA 3 Possíveis complicações da desfibrilação

▪ Queimadura de pele
▪ Choque inadvertido a outrem
▪ Lesão miocárdica

Via aérea não avançada

Ventilação boca a boca/boca a máscara

Para realizar a manobra:

- Coloque-se lateralmente à vítima.
- Abra a via aérea com a manobra de "*head tilt-chin lift*".
- Gentilmente oclua a cavidade nasal com o polegar e o indicador em um movimento de pinça. Isso previne escape de ar.
- Após inspiração profunda, coloque os lábios sobre os lábios da vítima, selando qualquer escape de ar, e expire vigorosamente.
- Retire os lábios da vitima e permita a expiração passiva do paciente.

Dispositivos de proteção facial podem ser utilizados conforme demonstrado na Figura 3. Diferentemente da ventilação mencionada anteriormente, é necessário se colocar atrás do paciente e selar

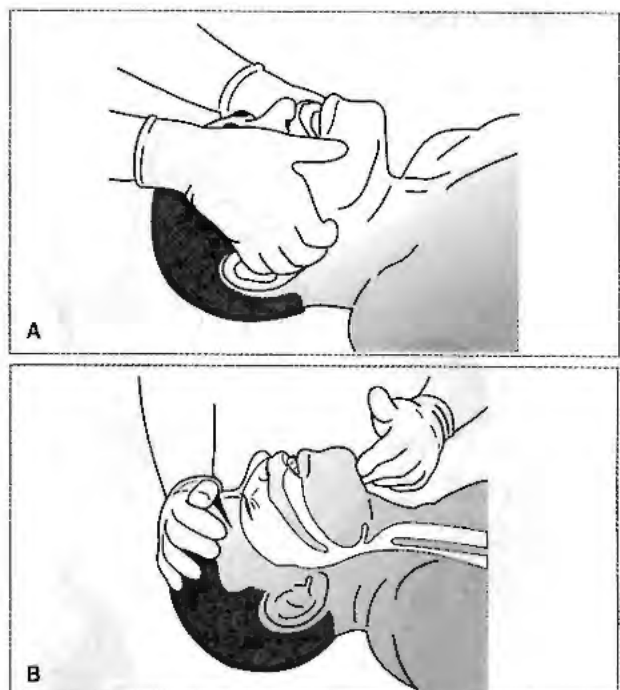


FIGURA 2 Manobras para (A) abertura das vias aéreas em pacientes traumatizados ("*jaw thrust*") ou (B) não vítimas de trauma ("*head tilt-chin lift*").
Adaptada de The American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation. Part 3: adult basic life support. In: Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation. 2000;102(suppl 8):I-77–I-85.

a máscara englobando nariz e boca. Com o indicador e o polegar forma-se um C sob a máscara, e com o restante dos dedos abaixo da mandíbula forma-se um E, acoplando a máscara no rosto.

Ventilação boca a nariz

Em alguns casos, como no trauma maxilofacial grave, essa modalidade de ventilação pode ser eficaz.

Para realizar a manobra:

- Coloque-se lateralmente à vítima.
- Com a via aérea aberta, levante a mandíbula da vítima e feche a cavidade oral.
- Após inspiração profunda, coloque os lábios ao redor do nariz, selando a cavidade, e expire. Retire os lábios da vitima e permita a sua expiração passiva.

Ventilação pela traqueostomia

Em pacientes traqueostomizados, o orifício da traqueostomia se torna a via aérea do paciente.

Para realizar a manobra:

- Coloque-se lateralmente à vítima.
- Após inspiração profunda, coloque os lábios ao redor do orifício da traqueostomia, selando a região, e expire.
- Retire os lábios da traqueostomia e permita a expiração passiva da vítima.

Ventilação por bolsa-válvula-máscara (BVM)

A bolsa-válvula-máscara (BVM) permite melhor ventilação e oxigenação da vítima, já que existe a possibilidade de ofertar oxigênio por fonte externa.

Para realizar a manobra:

- Coloque-se atrás da vítima.
- Com o indicador e o polegar, forma-se um C sob a máscara, e com o restante dos dedos abaixo da mandíbula, forma-se um E, acoplando a máscara ao rosto.
- Pressione a bolsa vagarosamente e permita o retorno passivo à posição neutra inicial. Tanto a BVM quanto uma via aérea avançada podem ser utilizadas na oxigenação e ventilação de pacientes em PCR intra e extra-hospitalar (classe IIB; nível C). Um estudo randomizado comparando BVM com intubação orotraqual (IOT) durante a RCP de pacientes em PCR-ExH não conseguiu mostrar inferioridade ou superioridade do uso da BVM em relação à IOT, mas sugere tendência à equivalência.

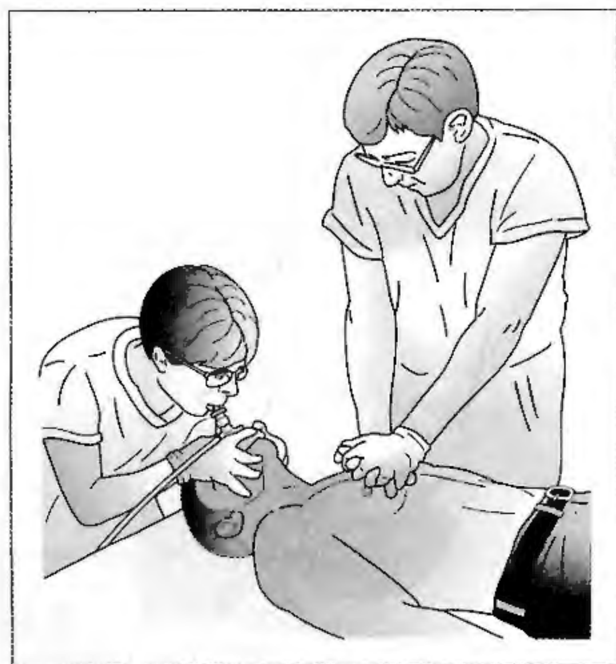


FIGURA 3 Ventilação boca a máscara com o uso de dispositivo de proteção facial.

Adaptada de The American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation. Part 3: adult basic life support. In: Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation. 2000;102(suppl 8):I-77–I-85.

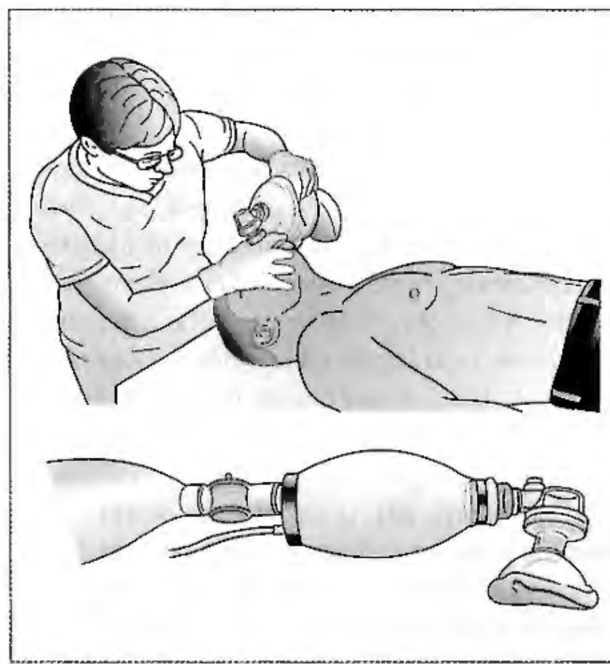


FIGURA 4 Ventilação através de bolsa-válvula-máscara (BVM).

Adaptada de The American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation. Part 3: adult basic life support. In: Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation. 2000;102(suppl 8):I-77–I-85.

Via aérea avançada

À luz das melhores evidências, o estabelecimento de uma via aérea avançada não deve ser uma prioridade na fase inicial do atendimento de uma PCR. Dados de literatura mostram que em torno de 25% de todas as interrupções nas compressões torácicas são devidas à colocação de uma via aérea avançada. Além disso, a literatura é conflitante em relação ao uso de via aérea avançada na PCR. Múltiplos estudos sugerem pior desfecho neurológico e menor chance de sobrevida nos pacientes submetidos à colocação de uma via aérea avançada durante a parada cardiorrespiratória no ambiente pré-hospitalar. Um estudo de coorte observacional com 108.079 pacientes vítimas de PCR-InH em 668 hospitais dos Estados Unidos chegou à conclusão de que a IOT nos primeiros 15 minutos da PCR-InH estava associada a maior mortalidade e pior desfecho neurológico.

Existe apenas uma indicação absoluta para a IOT na PCR: ventilação ineficiente com BVM. Havendo a decisão da equipe pela intubação orotraqueal, esta deve ser realizada sem a interrupção das compressões torácicas. Para a confirmação do correto posicionamento da cânula endotraqueal, o padrão-ouro permanece sendo a capnografia quantitativa contínua em forma de onda. Os dispositivos supraglóticos continuam sendo uma alternativa benéfica à IOT, pois minimizam as interrupções nas compressões por serem de fácil e rápida colocação (ver Capítulo "Vias aéreas").

Após o estabelecimento de uma via aérea avançada, as compressões torácicas devem ser realizadas continuamente e simultaneamente às ventilações, a cada 6 segundos.

Adjuntos da via aérea

Embora não se tenha estudado o uso específico dos dispositivos orofaríngeo e nasofaríngeo na PCR, acredita-se que seja benéfico e que facilite a ventilação com BVM (classe IIA; nível C). A manobra de Sellick, anteriormente considerada como um adjunto no manejo da via aérea, já não é mais recomendada de rotina (classe III; nível C).

Acesso venoso

Acesso venoso periférico (AVP)

A aquisição de um acesso venoso se faz necessária na medida em que a correção de possíveis causas reversíveis dependem de medicações ou volume. Entretanto, a colocação de um acesso venoso periférico para a administração de medicações não mostrou melhorar desfecho em PCR-ExH, provavelmente devido às interrupções da RCP, ausência de eficácia das medicações ou ambas. Após a infusão da medicação pelo AVP, realizar *flush* com 20 mL de soro fisiológico 0,9% e elevação do membro.

Acesso venoso central (AVC)

A passagem de um acesso venoso central demanda tempo e, devido à largura do cateter, não é possível a administração rápida de grandes volumes. Sua principal utilidade durante a PCR seria monitorizar pressão venosa central.

Acesso intraósseo

A disponibilidade de kits de acesso intraósseo para rápida infusão de volume e vasopressores se tornou uma excelente alternativa ao AVP e um substituto ao AVC durante a PCR (classe IIA; nível C).

Acesso arterial

Na presença de uma equipe qualificada, existe a possibilidade de se canular uma artéria femoral durante a PCR, especialmente se o processo for guiado por ultrassom, com objetivo de monitoração da pressão arterial diastólica e de titular os esforços da ressuscitação.

MEDICAÇÕES DURANTE A PCR

Vasopressores

Adrenalina

Adrenalina é um hormônio simpatomimético, secretado pela medula adrenal, com ação em receptores alfa e beta adrenérgicos. Nos receptores alfa ela atua causando vasoconstrição da musculatura lisa vascular periférica, o que aumenta tanto a perfusão coronariana quanto a cerebral. Alguns dos efeitos colaterais estão relacionados a sua ação nos receptores beta, que podem causar aumento do trabalho cardíaco e consequentemente da demanda por oxigênio.

Muitos estudos observacionais tentaram identificar qual o melhor momento para a administração da adrenalina, tanto na PCR-InH quanto na PCR-ExH, tanto em ritmos chocáveis quanto em ritmos não chocáveis. O que se encontrou foi que, em ritmos não chocáveis (atividade elétrica sem pulso e assistolia), independentemente do ambiente intra ou extra-hospitalar, a administração precoce está associada ao aumento da chance de RCE, da sobrevivência a alta hospitalar e do melhor desfecho

neurológico. Entretanto, em ritmos chocáveis (FV e TVsp), o nível de evidência é menor, e os estudos apresentaram resultados conflitantes. Cada minuto de PCR sem a administração de vasopressores diminui em 4% a chance de RCE.

A dose recomendada pela AHA é de 1 mg, endovenoso, a cada 3 a 5 minutos.

Alguns estudos avaliaram se haveria benefício com altas doses de adrenalina (0,1-0,2 mg/kg), o que, teoricamente, aumentaria a perfusão coronariana e aumentaria a chance de RCE e sobrevivência a longo prazo. Contudo, não se encontrou esse benefício e o uso em altas doses não é recomendado. Alguns especialistas, inclusive, acreditam que a dose de 1 mg a cada 3-5 minutos é excessiva e deletéria. O argumento é que essa dose usada durante a RCP leva à vasoconstrição cerebral, o que pode prejudicar a oxigenação tecidual e causar perfusão cerebral e comprometimento da recuperação do tecido nervoso. Visando titular a dose de adrenalina administrada durante a PCR, estudos com algum grau de evidência chegaram à conclusão de que a ressuscitação hemodinâmica guiada por pressão de perfusão coronariana (PPC) > 20 mmHg apresenta melhor oxigenação e perfusão tecidual. No entanto, o consenso atual é sobre a manutenção da dose preconizada pela AHA.

Vasopressina

Vasopressina é um hormônio neuroléptico não adrenérgico, que age nos receptores V1 das células da musculatura lisa, causando vasoconstrição periférica, coronariana e renal. Ademais, essa droga aumenta a perfusão orgânica sem os efeitos beta-adrenérgicos deletérios da adrenalina. A vasopressina havia sido incluída em diretrizes anteriores como alternativa à primeira ou à segunda dose de adrenalina, no entanto, viu-se que ela não apresentou benefício, comparada à adrenalina, em relação à RCE e à sobrevivência a alta hospitalar, além de ser uma droga com um custo maior. A combinação de adrenalina com vasopressina também não se mostrou benéfica comparada à adrenalina isolada; assim, essa droga foi removida do algoritmo do suporte avançado de vida.

Corticosteroides

Os níveis de cortisol são baixos durante e após a PCR. A resposta do organismo à PCR envolve aumento das citocinas, liberação de endotoxinas, coagulopatia e insuficiência adrenal, que contribuem para o choque pós-ressuscitação.

Dois estudos mostraram benefício na associação de adrenalina-corticoide-vasopressina (ACV) quando comparada a placebo ou a uso de adrenalina somente. A dose utilizada nesses estudos foi de 20 U de vasopressina e 1 mg de adrenalina a cada ciclo por 5 ciclos, sendo administrada apenas adrenalina nos demais ciclos. Além disso, foram administrados 40 mg de metilprednisolona no primeiro ciclo. Quatro horas após a RCE, em pacientes que se mantinham em choque, uma dose de 300 mg de hidrocortisona/dia foi administrada por 7 dias, sendo que em pacientes com suspeita de infarto agudo do miocárdio essa duração foi reduzida para 3 dias ou menos. Esses estudos avaliaram apenas pacientes com PCR-InH, e a evidência do uso de corticoterapia sem a associação com vasopressina-adrenalina é conflitante.

Desse modo, não existem dados suficientes para recomendar ou não o uso de corticosteroide isoladamente (classe IIB). Por outro lado, o uso de ECV seguido de hidrocortisona pode ser considerado, apesar de ainda não haver evidência para a sua recomendação de rotina.

Antiarrítmicos

Atualmente, não há recomendações ou indicações para o uso de antiarrítmicos na assistolia ou AESP, sendo reservado o seu uso para os ritmos de parada FV e TVsp. O objetivo da sua administração não é reverter farmacologicamente o ritmo, mas sim auxiliar na desfibrilação e restaurar um ritmo perfusional organizado. A evidência hoje é de que os antiarrítmicos são benéficos no aumento da chance de RCE e da sobrevivência à admissão hospitalar.

Amiodarona

Essa droga faz parte dos antiarrítmicos classe III, porém possui características de todas as classes de Vaughan-Williams. Age nos canais de potássio, sódio e cálcio, mas também possui propriedades de bloqueio alfa e beta. A amiodarona promove vasodilatação arterial periférica e coronariana. Está indicada em pacientes que apresentam FV ou TVsp após a desfibrilação inicial ter falhado. Deve ser usada na dose de 300 mg endovenosa, em *bolus*, seguida por 150 mg, se necessário.

Lidocaína

A lidocaína é um antiarrítmico classe I que age como agente disrítmico, bloqueando os canais de sódio e aumentando assim o limiar de despolari-

zação. Em um estudo randomizado, a lidocaína se mostrou menos eficaz que a amiodarona em pacientes em PCR-ExH, quando o desfecho considerado foi a sobrevivência à admissão hospitalar; contudo, o benefício foi idêntico na sobrevivência à alta hospitalar. Dessa maneira, é considerada pela AHA uma droga de segunda linha e deve ser usada na indisponibilidade da amiodarona.

Magnésio

O magnésio é um cofator de inúmeras reações enzimáticas, mas age como um vasodilatador e antiarrítmico, por regular o transporte de sódio, potássio e cálcio entre membranas celulares. O uso de magnésio intravascular se provou eficaz na resolução da TV polimórfica. A maioria dos casos é autolimitada, mas nos casos infrequentes de TV polimórfica sustentada, é indicada a desfibrilação, seguida de um *bolus* de 1 a 2 g IV de sulfato de magnésio em 10 mL de soro glicosado 5% (SG 5%) administrado em 1 minuto.

Bicarbonato de sódio

Nenhuma evidência de alta qualidade suporta o uso de rotina de bicarbonato de sódio, e seu uso está associado a efeitos adversos como distúrbio acidobásico, distúrbio eletrolítico, alteração de função cardíaca e metabolismo celular. Seu uso é recomendado nos casos documentados de PCR por hipercalemia, acidose metabólica ou intoxicação por antidepressivos tricíclicos.

A Tabela 4 lista as principais drogas utilizadas durante a PCR, assim como suas dosagens e níveis de evidência pra seu uso.

EXAMES LABORATORIAIS

Amostras intermitentes de sangue venoso ou arterial para gasometria ou análise bioquímica são de uso limitado durante a PCR. Eletrólitos podem ser coletados para descartar causas reversíveis de PCR como a hipercalemia; contudo, se houver a suspeita clínica, a terapia deve ser iniciada de forma empírica. Outros exames laboratoriais frequentemente não estão disponíveis para realização durante uma PCR, mas devem ser feitos para confirmar o diagnóstico após uma ressuscitação bem-sucedida.

ULTRASSONOGRAFIA

O ultrassom *point-of-care* (POCUS) tem se tornado uma ferramenta indispensável na avaliação de pacientes no departamento de emergência. Em pacientes em PCR isso também é uma realidade (classe IIB; nível C), principalmente pela facilidade e rapidez na identificação de causas reversíveis de parada como TEP, tamponamento cardíaco e pneumotórax hipertensivo.

Contudo, o uso do ultrassom durante a PCR aumenta o tempo de interrupção nas compressões torácicas, impactando negativamente na sobrevida. Portanto, o uso criterioso e protocolado do POCUS se faz necessário. Como maneira de sobrepujar o problema, foi criado o *Cardiac Arrest Sonographic Assessment* (CASA), para avaliar, com alto rendimento, as causas de parada cardiorrespiratória reversíveis na AESP.

O exame CASA consiste em 3 avaliações, cada uma delas realizadas no momento da checagem de pulso; elas devem obrigatoriamente ser realizadas em menos de 10 segundos (Figura 5). É recomendado que o tempo seja verbalizado em voz alta, para que o ultrassonografista não exceda o tempo máximo estipulado. A primeira avaliação visa à identificação de tamponamento cardíaco (p. ex., derrame pericárdico com colapso diastólico do ventrículo direito). A segunda avaliação visa identificar tromboembolismo pulmonar, verificando principalmente a dilatação do ventrículo direito em comparação com o ventrículo esquerdo menor. Por fim, a terceira avaliação visa identificar a presença ou ausência de atividade mecânica cardíaca. A ausência de atividade se correlaciona a pior desfecho e a uma taxa de sobrevivência à alta hospitalar de 0% a 0,6%. Entretanto, se houver atividade mecânica cardíaca, recomenda-se nova checagem de pulso, aferição de pressão arterial e início de vasopressores. Como medidas adjuvantes a essas avaliações, pode-se investigar concomitantemente a RCP, na região anterior do tórax, a presença de pneumotórax hipertensivo, e, se houver suspeita, aneurisma de aorta abdominal roto pelo FAST ("*Focused Assessment with Sonography for Trauma*").

Nos novos *guidelines* da American Heart Association (AHA), o ultrassom já é colocado como método adicional para confirmação do correto posicionamento da cânula endotraqueal.

MONITORIZAÇÃO

É razoável usar parâmetros fisiológicos (capnografia quantitativa em forma de onda, pressão arterial diastólica, saturação venosa central) para monito-

TABELA 4 Medicações utilizadas durante a parada cardiorrespiratória (PCR)

Medicações	Classe	Dose	Ritmo	Causas de PCR	Desfecho	Evidência
Adrenalina	Catecolamina	1 mg IV ou IO a cada 3 a 5 minutos após 2° choque (se AESP/assistolia iniciar o mais precocemente possível)	Todos	Todas	Aumenta chance de RCE	IIB
Amiodarona	Antiarrítmico Classe III	Primeira dose: 300 mg IV ou IO após 3° choque Segunda dose: 150 mg IV ou IO após 5° choque	FV/TV sem pulso	Todas	Aumenta chance de RCE e taxa de internação hospitalar pós-PCR ExH	IIB
Lidocaína	Antiarrítmico Classe I	1-1,5 mg/kg IV	FV/TV sem pulso	Todas	Aumenta taxa de internação hospitalar pós-PCR ExH	IIB – como alternativa à amiodarona
Magnésio (Mg)	Antiarrítmico	Dose inicial: 1-2 g IV em *bolus* Manutenção: 0,5 a 2 g/h	*Torsade de pointes*	Hipomagnesemia	Aumenta chance de RCE	I
Bicarbonato de sódio 8,4%	Antídoto	Dose inicial: 1-1,5 mEq/kg IV Dose adicional: metade da dose a cada 5-15 minutos	Todos	Intoxicação por tricíclicos Hipercalemia Acidose metabólica grave (previamente conhecida)	Aumenta chance de RCE	IIB – intoxicação por tricíclicos IIB – hipercalemia Desconhecido – acidose metabólica grave
Gluconato de cálcio 10%	–	20-30 mL IV a cada 2-5 minutos	Todos	Hipercalemia	Aumenta chance de RCE	IIB – hipercalemia
KCl 19,1%	–	Dose inicial: 2 mEq/min durante 10 minutos Manutenção: 0,5-1 mEq por mais 10 minutos se PCR mantida	Todos	Hipocalemia	Aumenta chance de RCE	III
Alteplase	Trombolítico	Alteplase: 50 mg IV em *bolus*, podendo ser repetida após 15 minutos	Todos	TEP (suspeita ou confirmada) Não trombolisar infarto agudo do miocárdio	Aumenta chance de RCE	IIA – TEP confirmado IIB – suspeita de TEP
Emulsão lipídica	Antídoto	1,5 mL/kg IV em 1 minuto seguida de uma infusão de 0,25 mL/kg/min por 30-60 minutos	Todos	Intoxicação por anestésico local	Aumenta chance de RCE	IIB
Glicose + insulina	–	Solução de 25 g de glicose + 10 U insulina regular IV em *bolus*	Todos	Hipercalemia	Aumenta chance de RCE	IIB – hipercalemia

AESP: atividade elétrica sem pulso; ExH: extra-hospitalar; FV: fibrilação ventricular; RCE: retorno da circulação espontânea; TEP: tromboembolismo pulmonar; TV: taquicardia ventricular.

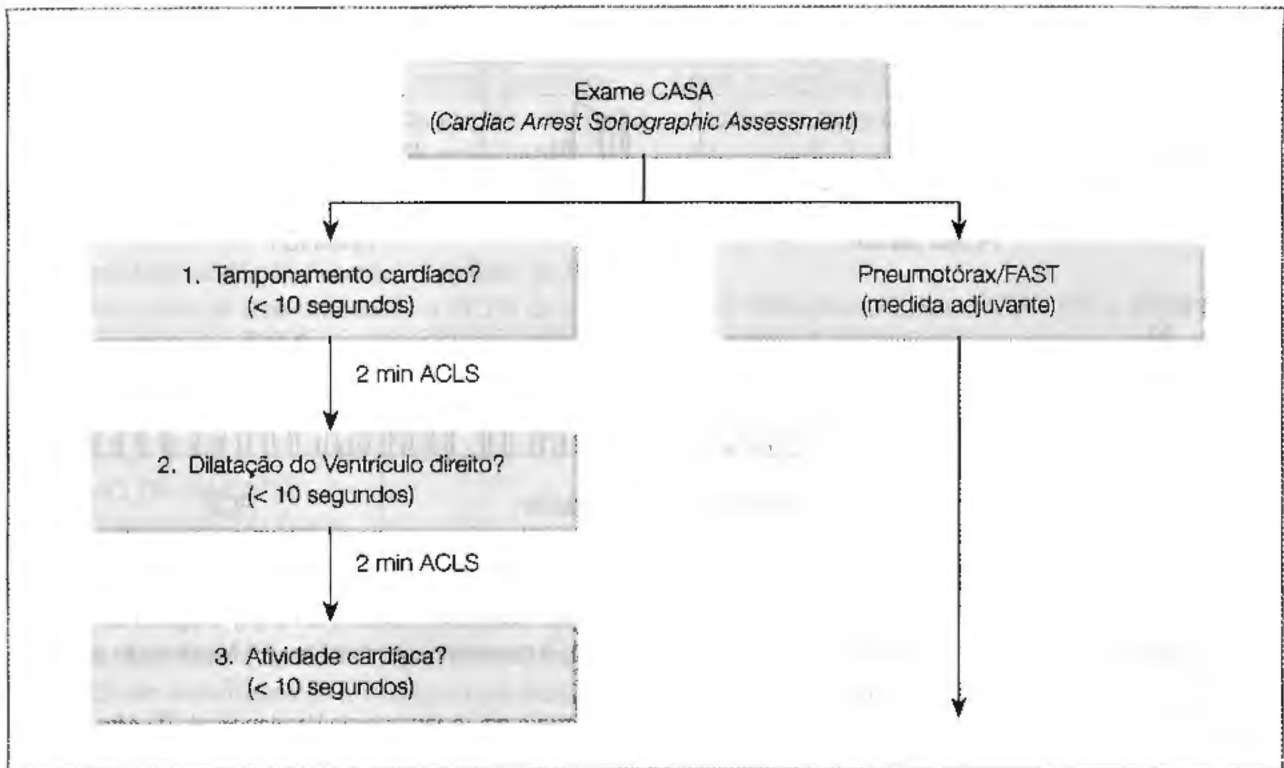


FIGURA 5 Protocolo CASA para exame ultrassonográfico durante RCP.
Adaptada de Gardner KF, Clattenburg EJ, Wroe P, et al. The Cardiac Arrest Sonographic Assessment (CASA) exam – a standardized approach to the use of ultrasound in PEA. Am J Emerg Med. 2018 Apr;36(4):729-31.

rizar e otimizar a qualidade da RCP, bem como para guiar a terapia vasopressora e para detectar RCE (classe IIB; nível C).

Dióxido de carbono ao final da expiração ($ETCO_2$)

O dióxido de carbono ao final da expiração é um parâmetro que indica de maneira confiável o débito cardíaco durante a PCR, o que o torna a melhor maneira de monitorizar as compressões torácicas de alta qualidade. Além disso, o $ETCO_2$ tem boa correlação com a PPC e a perfusão cerebral. Valores de capnografia acima de 10 mmHg são almejados, pois traduzem uma adequada compressão torácica; portanto, valores abaixo desse limiar devem atentar o emergencista sobre a necessidade de melhorar a frequência e a profundidade das compressões, além de permitir o completo retorno torácico. Em contrapartida, o retorno da circulação espontânea é esperado após elevação brusca para valores acima de 35-40 mmHg de $ETCO_2$.

A monitorização pela capnografia pode auxiliar, em conjunto com o ultrassom, o diagnóstico e tratamento da AESP. Pacientes com atividade elétrica sem pulso mas com atividade mecânica cardíaca ("pseudo-AESP") podem ter um fluxo pulsátil que, no entanto, pode não ser detectado à palpação. Nesses casos, o $ETCO_2$ pode estar aumentado mesmo na ausência das compressões. Ademais, a monitorização do $ETCO_2$ pode ser útil na detecção do sucesso de uma punção de alívio em um pneumotórax hipertensivo, de uma pericardiocentese em um tamponamento cardíaco ou de uma ressuscitação volêmica em uma hipovolemia. Por fim, o padrão-ouro para verificar o correto posicionamento do tubo após tentativa de intubação orotraqueal é a capnografia (classe I; nível C). A Figura 6A mostra um traçado típico da capnografia durante a RCP, após correta IOT, enquanto a Figura 6B mostra a monitorização da $ETCO_2$ durante a RCP e após o retorno da circulação espontânea.

Pressão de perfusão coronariana (PPC)

No departamento de emergência, a monitorização da pressão de perfusão coronariana é raramente factível durante uma RCP, pois depende da passagem de um cateter de pressão arterial invasiva e de um cateter venoso central que possam fornecer leituras simultâneas. A literatura indica que uma adequada PPC deve ter no mínimo 15 mmHg para se atingir a RCE.



Reconhecimento e acionamento do serviço médico de emergência	RCP imediata e de alta qualidade	Rápida desfibrilação	Transporte do paciente para o departamento de emergência	Suporte avançado de vida e cuidados pós-PCR

FIGURA 7 Conduta diante de um paciente em PCR-ExH ("corrente de sobrevivência").
PCR: parada cardiorrespiratória; PCR-ExH: PCR extra-hospitalar; RCP: ressuscitação cardiopulmonar. Adaptada de Kronick SL, Kurz MC, et al. Part 4: systems of care and continuous quality improvement: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation. 2015;132(suppl 2):S397-S413.



Vigilância e prevenção	Reconhecimento e acionamento do serviço médico de emergência	RCP imediata e de alta qualidade	Rápida desfibrilação	Suporte avançado de vida e cuidados pós-PCR

FIGURA 8 Conduta diante de um paciente em PCR-InH ("corrente de sobrevivência").
PCR: parada cardiorrespiratória; PCR-InH: PCR intra-hospitalar; RCP: ressuscitação cardiopulmonar. Adaptada de Kronick SL, Kurz MC, et al. Part 4: systems of care and continuous quality improvement: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation. 2015;132(suppl 2):S397-S413.

aorta abdominal roto) podem indicar hemorragia e, portanto, hipovolemia como causa. Distensão jugular (p. ex., TEP, tamponamento cardíaco; pneumotórax hipertensivo), via aérea secretiva (p. ex., obstrução de via aérea superior, lesões perfurativas de pele (p. ex., usuário de drogas) e queimaduras de região distal de membros superiores (MMSS) e membros inferiores (MMII) (p. ex., eletrocussão) também são achados relevantes no exame físico que podem indicar uma etiologia.

Infelizmente, o exame físico fornece pouca evidência em relação à duração da PCR. Pupilas dilatam após 1 minuto de parada cardiorrespiratória, mas se tornam mióticas após início da RCP. O livedo reticular e o *rigor mortis* se desenvolvem após horas de PCR, no entanto, a temperatura não é um preditor confiável do tempo de parada cardiorrespiratória, já que a temperatura não diminui significantemente durante as primeiras horas.

Causas de parada cardiorrespiratória

A determinação da causa da parada cardiorrespiratória no atendimento inicial desses pacientes é difícil e, muitas vezes, informações sobre a história, idade, comorbidades e medicações não são disponibilizadas ou não são confiáveis.

Na grande maioria das vezes, a PCR é decorrente de patologias do coração, destacando-se o infarto agudo do miocárdio pela doença arterial coronariana. Outras causas cardíacas menos comuns de PCR são: cardiomiopatia hipertrófica; síndrome de Brugada; síndrome do QT longo; síndrome do QT curto; taquicardia ventricular polimórfica; cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito.

A causa metabólica mais comum de PCR é a hipercalemia, frequentemente observada em pacientes com insuficiência renal. A progressão da hipercalemia pode resultar em parada cardiorrespiratória em qualquer ritmo de parada, mas principalmente

TABELA 6 Causas não traumáticas de parada cardiorrespiratória

Causa geral	Causa específica	Patologia/agente
Cardíaca		Doença arterial coronariana Cardiomiopatia Anormalidades estruturais Disfunção valvar
Respiratória	Hipoventilação	Disfunção do sistema nervoso Doença neuromuscular Tóxicos Encefalopatia metabólica
	Obstrução de via aérea superior	Disfunção do sistema nervoso central Corpo estranho Infecção Neoplasia
	Disfunção pulmonar	Asma/doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) Edema agudo pulmonar Tromboembolismo pulmonar Pneumonia
Circulatória	Obstrução mecânica	Pneumotórax hipertensivo Tamponamento cardíaco Tromboembolismo pulmonar
	Hipovolemia	Hemorragia
	Tônus vascular	Sepse Neurogênico
Metabólica	Anormalidades eletrolíticas	Hipo/hipercalemia Hipo/hipermagnesemia Hipocalcemia
Tóxicos	Medicações	Antiarrítmico Digitálico Betabloqueador Bloqueadores de canal de cálcio Antidepressivo tricíclico
	Drogas recreativas	Cocaína Heroína Crack
	Toxinas	Monóxido de carbono Cianeto
Ambiental		Trovão Eletrocussão Hipotermia ou hipertermia Afogamento

em AESP. A eletrocussão também pode levar à PCR por disritmias ou apneia. Corrente elétrica alternada entre 100 mA a 1 A geralmente leva à parada por FV, ao passo que uma corrente elétrica acima de 10 A pode levar à assistolia. Hipotermia é uma outra causa que pode se manifestar em qualquer ritmo de parada, e seu manejo envolve medidas invasivas de aquecimento (p. ex., infusão IV de cristaloide aquecido; ECMO) e de ressuscitação prolongada. De maneira similar, o afogamento é acompanhado de hipotermia, e o paciente se beneficia de medidas de reaquecimento e ressuscitação prolongada.

Ritmos cardíacos encontrados na PCR

Uma vez feito o diagnóstico da PCR, uma das primeiras providências é instalar um monitor para se obter o ritmo cardíaco, seja de maneira automática (DEA, ver adiante) ou não. O objetivo é identificar ritmos que possam ser chocáveis.

Os ritmos que podem ser encontrados nos pacientes em PCR estão mostrados na Figura 9.

Todos os ritmos apresentados podem se manifestar inicialmente na PCR; entretanto, assistolia e AESP também podem ser decorrentes da deterioração da FV e da TVsp. Ritmos chocáveis (FV e

TABELA 7 Causas reversíveis de parada cardiorrespiratória

5 Hs	Conduta	5 Ts	Conduta
Hiper/hipocalemia	Hipocalemia: KCL 19,1% Hipercalemia: gluconato de calcio 10%; bicarbonato de sódio 8,4%; glicose + insulina	Tóxicos	Antagonista específico
Hipóxia	Oferecer suporte ventilatório adequado com oxigênio a 100%	Tamponamento cardíaco	Pericardiocentese
Hipovolemia	Reposição volêmica; transfusão de hemocomponentes	Trombose coronariana	Intervenção coronária percutânea (angioplastia coronária)
Hipotermia	Cobertores/mantas térmicas; SF 0,9% aquecido; considerar ECPR como primeira escolha, se disponível	TEP	Trombólise
H^+ (acidose)	RCP de alta qualidade; bicarbonato de sódio se acidose grave	Tensão pulmonar (pneumotórax)	Punção de alívio e posterior drenagem de tórax

ECPR: ressuscitação cardiopulmonar extracorpórea; RCP: ressuscitação cardiopulmonar; TEP: tromboembolismo pulmonar.

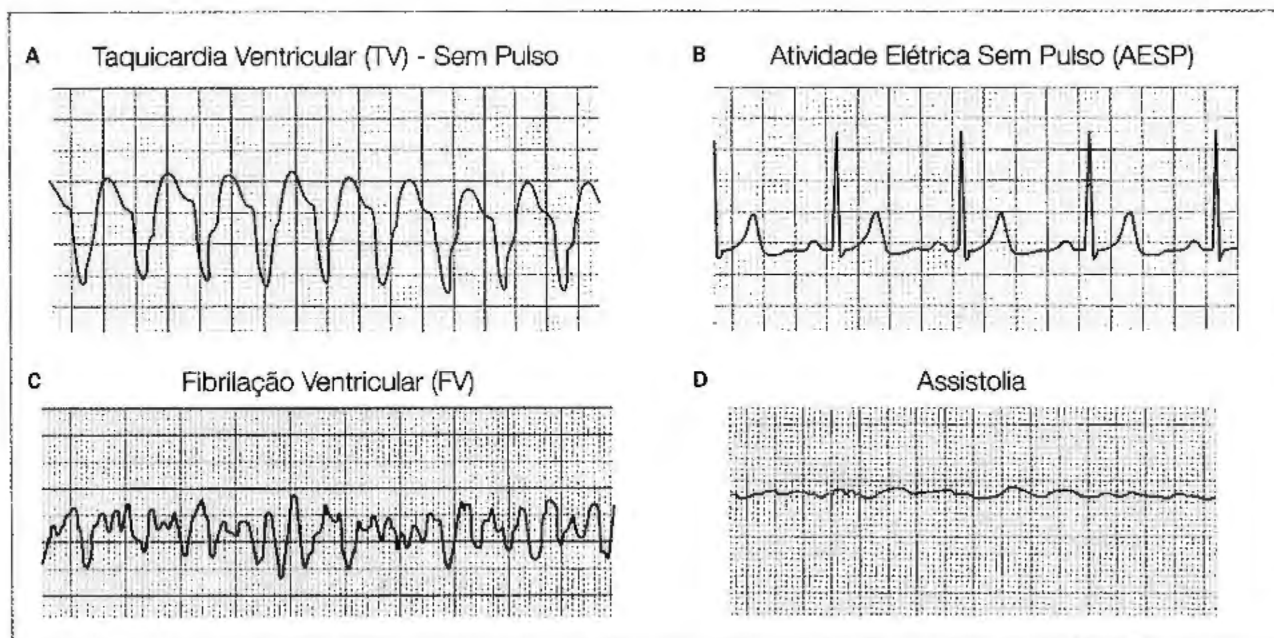


FIGURA 9 Ritmos cardíacos encontrados em pacientes em parada cardiorrespiratória (PCR). (A): Taquicardia ventricular (TV) – sem pulso. (B): atividade elétrica sem pulso (AESP). (C): Fibrilação ventricular (FV). (D): Assistolia.

TVsp) possuem marcadamente um prognóstico melhor que ritmos não chocáveis.

Fibrilação ventricular (FV) e taquicardia ventricular sem pulso (TVsp)

Os ritmos passíveis de choque são: FV e TVsp. Ambos os ritmos são tratados da mesma maneira na PCR, pois frequentemente são gerados pelos mesmos mecanismos e respondem à mesma terapêutica. Essa terapia inclui a RCP de alta qualidade, a administração de vasopressores e antiarrítmicos e a desfibrilação. Importante notar que a fibrilação ventricular pode se apresentar de maneira evidente, como no caso da FV grossa, mas também pode ser discreta, como na FV fina — ambas as situações são passíveis de choque (Figura 10).

Atividade elétrica sem pulso (AESP)

A atividade elétrica sem pulso (AESP) é definida pela ausência de pulso palpável na vigência de atividade elétrica cardíaca organizada e abrange numerosas causas (Tabela 8). Esse ritmo pode ser a causa inicial da PCR, ou pode ser decorrente da ressuscitação de uma PCR prolongada, especificamente após a desfibrilação.

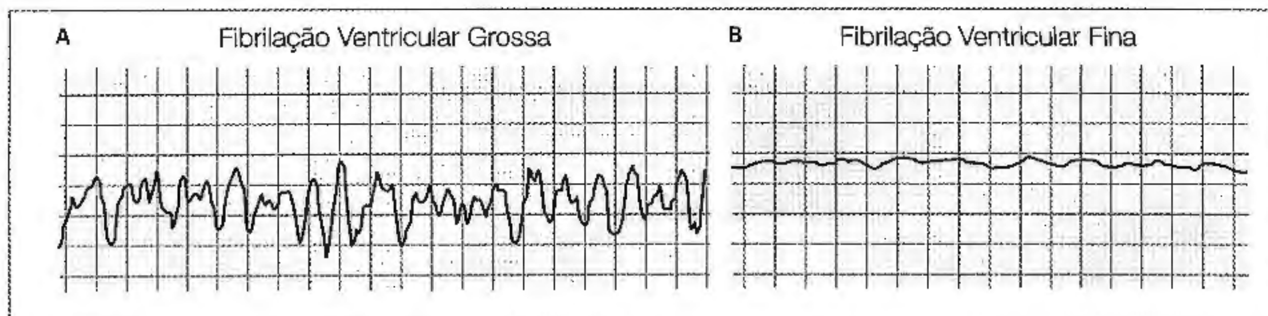


FIGURA 10 Ritmos de fibrilação ventricular (FV) (A) grossa e (B) fina.

A AESP pode ser dividida em 2 grupos: "pseudo-AESP" ou "pseudodissociação eletromecânica" (há contração cardíaca; não há pulso) e dissociação eletromecânica ou AESP verdadeira (não há contração mecânica; não há pulso). A "pseudo-AESP" normalmente produz taquicardia com ondas P e QRS estreito e deve ser considerada como um retorno da circulação espontânea, devendo o manejo priorizar a expansão volêmica ou uso de vasopressores e inotrópicos. Em contrapartida, a dissociação eletromecânica produz bradicardia com QRS largo e ausência de ondas P. Na maioria dos casos, a progressão natural da "pseudo-AESP" é a AESP verdadeira ou dissociação eletromecânica.

Inicialmente, o manejo da PCR em AESP é o mesmo, no entanto, as condutas podem mudar dependendo do complexo QRS visualizado no monitor. AESP com complexo QRS largo sugere causas metabólicas (p. ex., hipercalemia; intoxicação por bloqueador de canal de sódio), e existe alguma evidência de que a administração empírica de cloreto de cálcio e de bicarbonato de sódio poderia ser benéfica. Por outro lado, AESP com complexo QRS estreito sugere causas mecânicas; estudos sugerem inicialmente uma expansão volêmica seguida de uma avaliação ultrasonográfica da possibilidade de TEP, tamponamento cardíaco, pneumotórax hipertensivo e hipovolemia (Figura 11).

Entre as causas de AESP, hipovolemia corresponde a 25%, tamponamento cardíaco, a 4-15% e TEP, a 4-7,6%, sendo o pneumotórax hipertensivo uma causa rara. A hipovolemia pode ser indiretamente identificada pela palpação radial do pulso durante as compressões torácicas. Se ausente, sugere problema de bomba (choque cardiogênico), se presente, sugere choque hipovolêmico ou obstrutivo.

Assistolia

Assistolia representa a completa cessação da atividade elétrica miocárdica. Geralmente, reflete o estágio final de uma PCR não tratada ou refratária e está associada a um prognóstico reservado.

O primeiro passo ao se deparar com um paciente em assistolia é confirmar a ausência de qualquer ritmo, pois existe a possibilidade de haver um ritmo organizado ou FV que se apresenta como assistolia em uma determinada derivação (caso o vetor resultante do ritmo seja perpendicular ao vetor resultante da derivação). Assim, deve-se inicialmente seguir o "protocolo da linha reta", que consiste em:

- Checar cabos e conexões.
- Aumentar o ganho.
- Mudar a derivação.

Após essa checagem inicial e confirmada a assistolia, o protocolo segue com RCP de alta qualidade e drogas (ver abaixo), porém o prognóstico geralmente é bastante reservado.

TABELA 8 Avaliação do ritmo AESP baseado na manifestação eletrocardiográfica

QRS estreito (alteração mecânica)	QRS largo (alteração metabólica)
▪ Tamponamento cardíaco	▪ Hipercalemia
▪ TEP	▪ Intoxicação por bloqueador de canal de sódio
▪ Pneumotórax	▪ IAM (falha de bomba) – parede anterior
▪ Hiperinsuflação mecânica	
▪ IAM (ruptura miocárdica) – parede inferior	

AESP: atividade elétrica sem pulso; IAM: infarto agudo do miocárdio; TEP: tromboembolismo pulmonar.

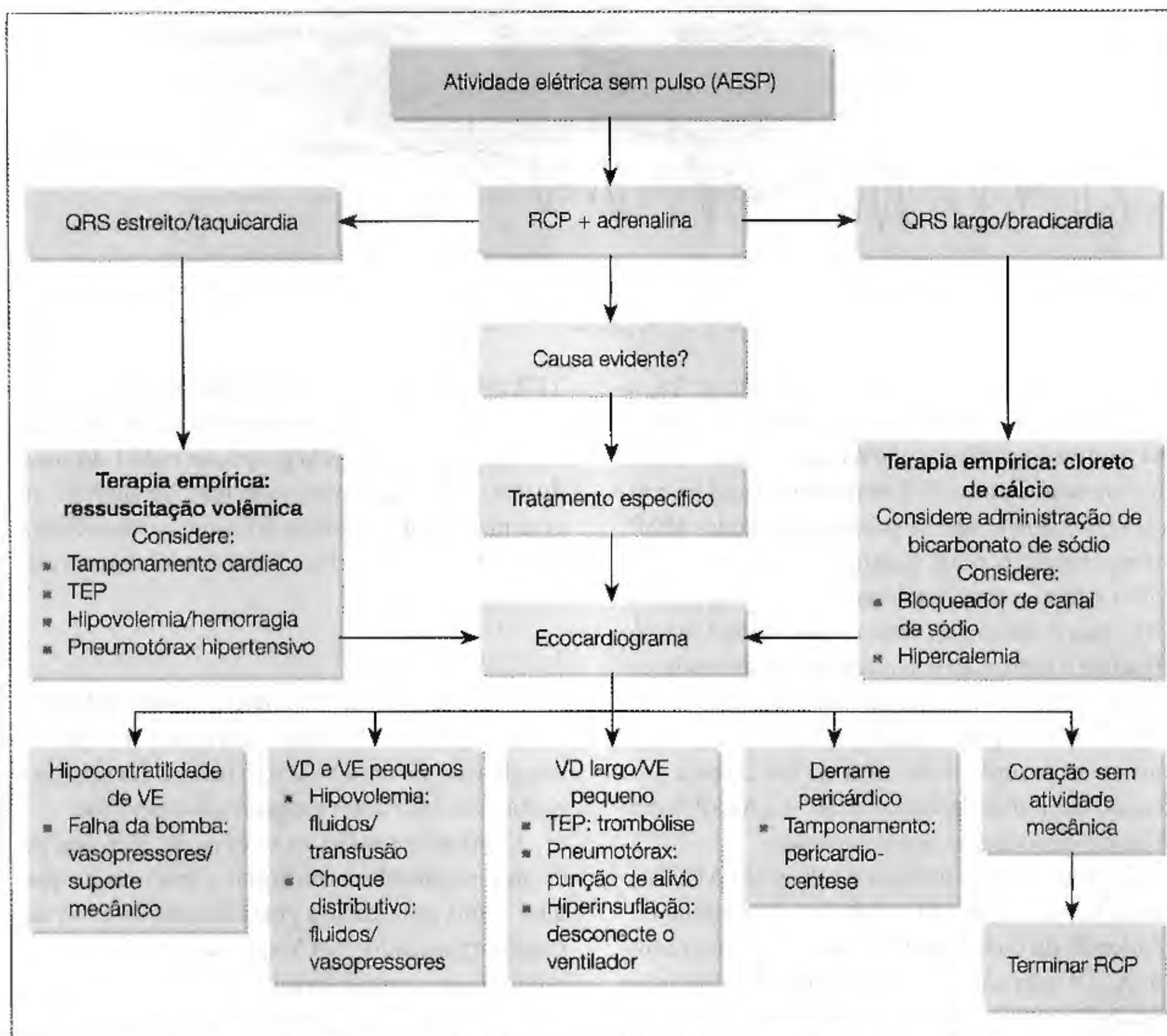


FIGURA 11 Atendimento de PCR em AESP, considerando-se a morfologia do complexo QRS.
RCP: ressuscitação cardiopulmonar; TEP: tromboembolismo pulmonar; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo.
Fonte: Adaptada de Littmann L, et al. A simplified and structured teaching tool for the evaluation and management of pulseless electrical activity. Med Princ Pract 2014;23:1-6.

PROTOCOLOS DE ATENDIMENTO À PARADA CARDIORRESPIRATÓRIA

Até o momento, vimos todos os procedimentos envolvidos na RCP, as drogas, os dispositivos auxiliares. Nesta seção, discutiremos em mais detalhes os protocolos específicos de atendimento, seja da PCR extra ou intra-hospitalar.

Os primeiros protocolos de atendimento à PCR foram desenvolvidos na segunda metade do século passado e vêm, desde então, sofrendo constantes atualizações, baseadas em novas evidências que surgem. A última atualização foi publicada em 2015 pela American Heart Association (AHA) e são as diretrizes contidas nela que apresentaremos a seguir.

Suporte Básico de Vida (*Basic Life Support* – BLS)

O Suporte Básico de Vida (BLS) contém o alicerce de conhecimentos necessários para salvar vidas após uma parada cardíaca e deve ser disseminado entre médicos e leigos.

Os aspectos fundamentais do BLS em adultos, conforme se pode ver na Figura 12 e também nas Figuras 7 e 8, incluem:

- Reconhecimento imediato de parada cardiorrespiratória.
- Ativação imediata do sistema de resposta a emergências.
- Manuseio básico de vias aéreas.
- RCP precoce e de alta qualidade.

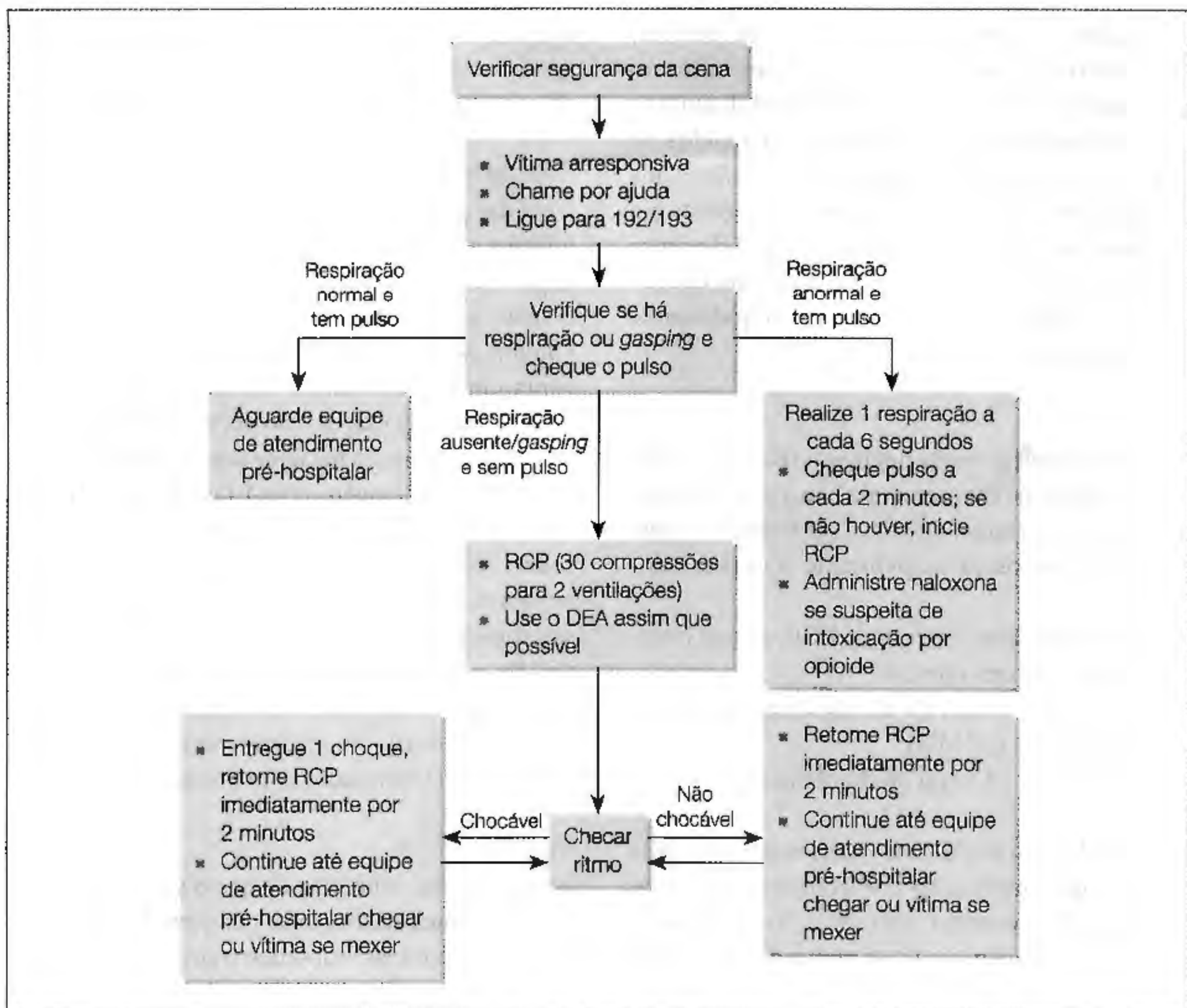


FIGURA 12 Suporte Básico de Vida (BLS), segundo a AHA.
DEA: desfibrilador externo automático; RCP: reanimação cardiopulmonar.
Adaptada de Kleinman ME, et al. Part 5: Adult Basic Life Support and Cardiopulmonary Resuscitation Quality: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation 2015;132(18 Suppl 2):S414-S435.

- Desfibrilação rápida com um desfibrilador externo automático (DEA).

Reconhecimento inicial e resposta rápida ao infarto agudo do miocárdio e ao acidente vascular cerebral também são considerados parte do BLS.

O objetivo da RCP é temporariamente oferecer oxigenação tecidual, principalmente ao coração e cérebro, evitando o processo degenerativo da isquemia e anoxia. Assim, os procedimentos preconizados no BLS são:

- Compressões torácicas (Figura 13):
  - Local: 1/2 inferior do esterno. Posicionar nesse local a palma da mão não dominante sobre dorso da mão dominante, mantendo os dedos entrelaçados e os braços completamente estendidos, perpendiculares ao tórax do paciente. Comprimir com região hipotênar da mão dominante.
  - Velocidade: 100 a 120 por minuto.
  - Profundidade: deprimir o tórax entre 5-6 cm.
  - Não se apoiar no tórax do paciente, permitindo a expansão torácica após cada compressão.
  - Minimizar as interrupções entre as compressões.
- Ventilações:
  - 2 ventilações (por 1 segundo cada uma) a cada 30 compressões. Volume necessário para ventilar: 500-600 mL (6-7 mL/kg).

A checagem de pulso (carotídeo ou femoral) deve ser realizada em até 10 segundos tanto no atendimento inicial dessas vítimas para diagnóstico como também após 2 minutos ou 5 ciclos, se houver ritmo no monitor capaz de gerar pulso. Uma maneira de evitar interrupções prolongadas é o profissional habilitado manter checagem do pulso femoral durante a RCP; assim, no momento da checagem do ritmo já é possível acessar rapidamente a presença ou ausência do pulso.

Chame ajuda

Um passo muitas vezes negligenciado no protocolo do BLS é o "chamar ajuda", um procedimento muito importante, que deve ser frisado sempre em treinamentos, principalmente com prestadores leigos.

Após o reconhecimento da PCR, acione o serviço médico de emergência:

- Disque 192 – Serviço de Atendimento Móvel de Urgência (SAMU).
- Disque 193 – Corpo de Bombeiros.

A AHA, em sua última atualização, de forma inédita em comparação às diretrizes anteriores, informa que o contato com serviços médicos de emergência também pode ser realizado através das mídias sociais, como Facebook e Twitter, o que viabiliza à população uma melhor acessibilidade ao serviço médico de emergência; contudo, esse tipo de serviço ainda não foi implementado no Brasil.

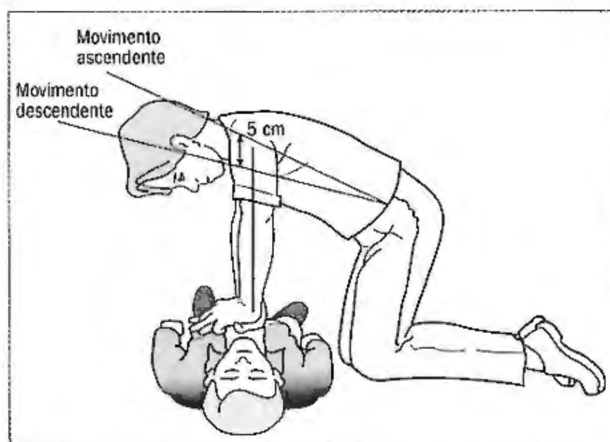


FIGURA 13 Posicionamento correto para execução de compressões torácicas durante ressuscitação cardiopulmonar (RCP) em paciente em posição supina no solo.

Adaptada de Gonzalez MM, Timerman S, Gianotto-Oliveira R, Polastri TF, Canesin MF, Schimidt A et al. I Diretriz de Ressuscitação Cardiopulmonar e Cuidados Cardiovasculares de Emergência da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol [Internet]. 2013 Aug [cited 2018 Jan 15]; 101(2 Suppl3):1-22.

Recomendações para socorristas leigos

Uma das principais modificações dos novos *guidelines* é a nova recomendação de que os socorristas leigos não precisam mais realizar ventilações de resgate, apenas RCP com compressões torácicas ("*hands only*"). Essa mudança se deve ao receio de contaminação ao realizar ventilação boca a boca e à ineficiência da oxigenação por esse método, visto que o ar entregue ao paciente apresenta uma fração inspiratória de oxigênio (FiO_2) menor que 21%, já que parte do oxigênio atmosférico inspirado pelo socorrista é consumido. Estudos mostraram que a ventilação passiva decorrente da própria compressão torácica oferece aproximadamente uma FiO_2 de 21% e oxigena mais o paciente que a ventilação ofertada por boca. Além disso, pesquisas recentes sugerem redução do retorno venoso e do débito cardíaco pela ventilação com pressão positiva.

Soco precordial

Existe alguma evidência de que o soco precordial pode funcionar na assistolia, por gerar 4-8 J de energia pelo estiramento muscular e ativação dos canais iônicos. Essa técnica consiste em um golpe com uma das mãos em região esquerda da metade inferior do esterno. É estimado que há benefício em menos de 1% de todas as PCRs, no entanto, em 3% das vezes, o soco poderá deteriorar o ritmo para um de menor prognóstico. Além disso, existe um estudo que observou algum benefício no uso dessa técnica para a reversão de taquiarritmias ventriculares; nesse contexto, a AHA orienta considerar essa manobra para pacientes monitorizados com TV instável ou TVsp presenciados, enquanto um desfibrilador não se encontra imediatamente disponível para uso (classe IIB, nível C). O soco precordial não deve atrasar de maneira nenhuma a RCP e a entrega do choque.

Suporte Avançado de Vida (*Advanced Cardiac Life Support* – ACLS)

Inicialmente, é necessário esclarecer que BLS, ACLS e cuidados pós-parada são rótulos de conveniência, utilizados para descrever um conjunto de habilidades e conhecimentos que são aplicados sequencialmente durante o tratamento de pacientes com parada cardíaca. A separação entre esses "grupos" nada

mais é que uma maneira didática e sistemática de abordar o atendimento à PCR, uma vez que há sobreposição entre eles à medida que cada estágio do cuidado progride para o próximo. Dentro desse esquema, o ACLS compreende o nível de cuidado entre o BLS e o atendimento pós-PCR.

O suporte avançado de vida (ACLS) envolve a RCP de alta qualidade e a desfibrilação, associadas à utilização de dispositivos de via aérea avançada, oxigênio, acesso venoso, drogas, dispositivos de compressão mecânica e de oxigenação por membrana extracorpórea (Figura 14).

Após uma via aérea avançada ser assegurada, as duas ventilações (por 1 segundo cada uma), a cada 30 compressões, mudam para uma ventilação a cada 6 segundos assincronicamente com as compressões torácicas. É importante frisar que a hiperventilação (mais de 10 ventilações/min) é algo comum em nosso meio, mas que se torna desnecessária e prejudicial visto que reduz débito cardíaco durante a PCR.

A evidência do real benefício do ACLS é escassa, já que preponderantemente o desfecho do paciente é determinado pelo tempo de PCR não assistida, RCP de alta qualidade, desfibrilação precoce e cuidados pós-parada cardíaca. Existe, portanto, controvérsia a seu respeito e estudos que não mostraram benefícin com nenhuma das medicações preconizadas por ele; pelo contrário, o aumento do uso de adrenalina, atropina e bicar-

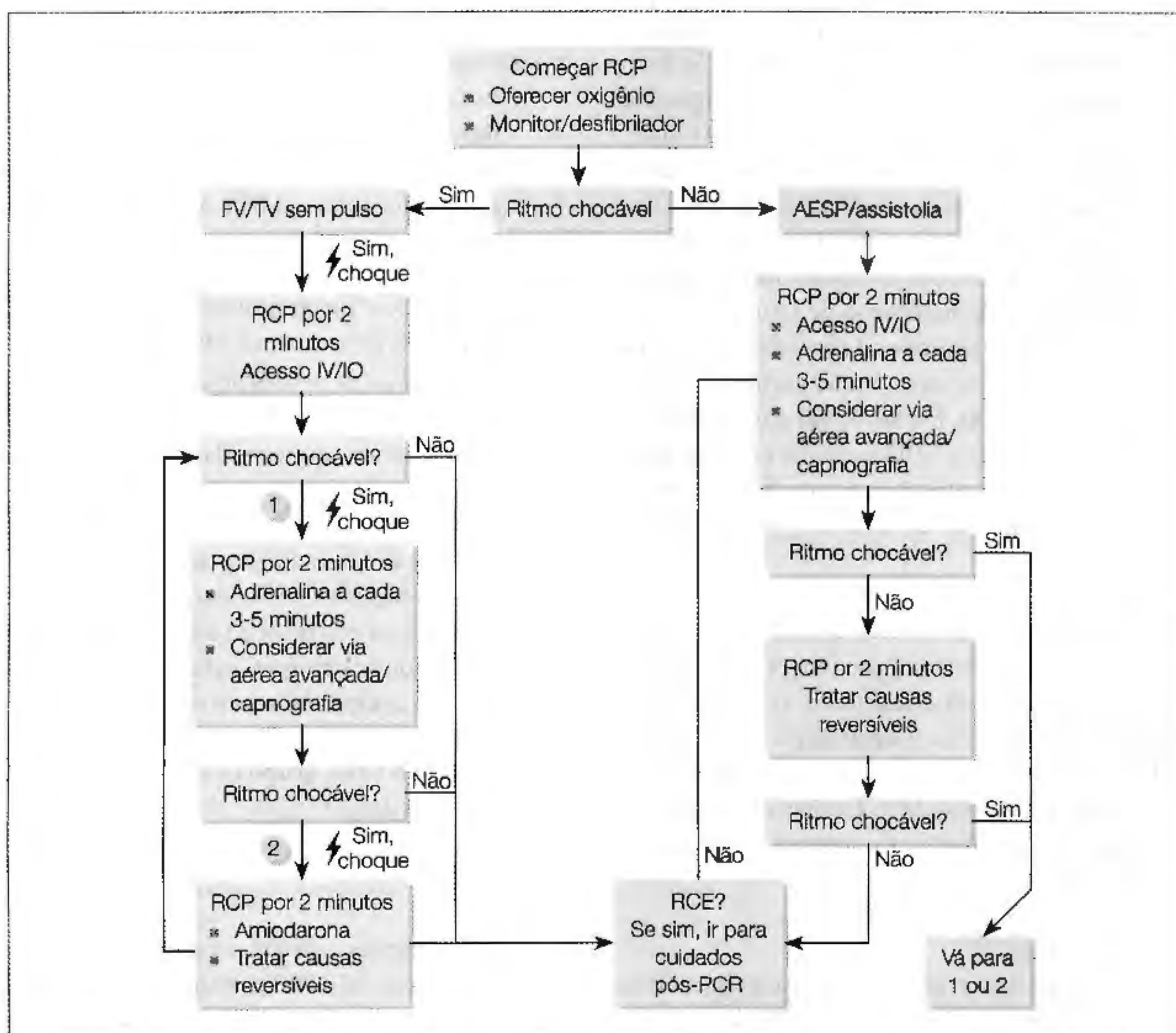


FIGURA 14 Suporte Avançado de Vida (ACLS), segundo a AHA.

AESP: atividade elétrica sem pulso; FV: fibrilação ventricular; RCE: retorno da circulação espontânea; RCP: reanimação cardiopulmonar; TV: taquicardia ventricular.

Adaptada de Link MS, et al.: Part 7: adult advanced cardiovascular life support: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation. 2015;132(Suppl 2):S444-S464.

bonato de sódio foi associado a menor chance de sobrevivência hospitalar. No entanto, esses dados negativos ainda necessitam de confirmação e estudos de melhor qualidade, o que mantém válidas as diretrizes preconizadas pela AHA para o ACLS.

É necessário ressaltar que o que define o retorno da circulação espontânea (RCE) é a restauração de uma adequada função cardíaca, no entanto, o que define uma ressuscitação bem-sucedida é a manunção da função neurológica nos níveis anteriores ao evento.

Fenômeno de Lázaro

Esse fenômeno se refere ao retorno tardio da circulação espontânea. Não há mecanismo claro para sua ocorrência, mas as explicações incluem: hiperinsuflação pulmonar, ação lentificada de medicações, hipercalemia e *stunning* miocárdico. Se houver suspeita de hiperinsuflação pulmonar, aguardar um período de apneia antes de declarar o óbito. A ocorrência dessa entidade é rara, com incidência aproximadamente de 0,6%, e é esperado que essa condição ocorra em até 10 minutos após a finalização dos esforços de ressuscitação. Apesar da infrequência do fenômeno de Lázaro, é razoável informar aos familiares da possibilidade de tal ocorrência, para que se evitem situações constrangedoras e inusitadas. Em 2017, um estudo de coorte prospectivo avaliou 2102 pacientes em PCR-ExH, sendo documentados 5 casos de fenômeno de Lázaro; todos eles foram a óbito apesar do RCE.

Finalização dos esforços

A decisão de finalizar os esforços de ressuscitação é complexa e envolve inúmeros fatores. Entretanto, é preciso considerar, mesmo em pacientes com prognóstico sombrio, a decisão de continuar os esforços pela possibilidade de preservação e coleta dos órgãos para transplante. Existem estudos advogando uma subutilização de programas e protocolos de coleta de órgãos desses pacientes.

PCR extra-hospitalar

Existe apenas uma regra validada para determinar o fim da ressuscitação em adultos vítimas de PCR--ExH; ela consiste em 3 variáveis que predizem mortalidade em até 30 dias após o evento:

- Não houve RCE no extra-hospitalar.
- Ritmo inicial não chocável.
- PCR não testemunhada.

Um elemento que deve ser considerado para cessar a ressuscitação é o número de choques entregues, pois há uma associação independente entre a quantidade de vezes em que foi realizada a desfibrilação e a sobrevivência em 30 dias. Acima de 10 choques, a chance de sobrevivência em 30 dias é de cerca de 5%.

PCR intra-hospitalar

Não existe parâmetro objetivo para determinar o fim da RCP. A decisão é multifatorial e deve-se considerar:

- Tempo total de PCR.
- Tempo de PCR sem RCP.
- Tempo de PCR com RCP.
- Idade.
- Comorbidades.
- Ritmo de parada.
- Provável causa da parada.
- Valores/desejo prévio do paciente/família.
- Hipotermia.
- Capnografia: incapacidade de se obter valores de CO_2 acima de 10 mmHg após 20 min de RCP.

Disposição dos profissionais de saúde responsáveis pelo atendimento

No departamento de emergência, o atendimento à PCR deve ser realizado por uma equipe de profissionais, de maneira orquestrada, liderada por um médico emergencista, que será capaz de monitorizar a eficácia e a resposta às intervenções terapêuticas.

Organização e treinamento da equipe são fatores fundamentais para o sucesso do atendimento. Sendo a RCP uma emergência médica extrema, não há possibilidade de demoras ou falhas, assim, é necessário que a equipe conheça o equipamento a ser usado e que ele esteja em boas condições e preparado, incluindo nesse grupo os desfibriladores, os monitores e as drogas.

SITUAÇÕES ESPECIAIS DE PCR

Gestação

A PCR em gestantes é um evento raro, com incidência estimada em 1:30.000 gestantes, e a principal causa é o trauma. Existem poucos estudos de boa qualidade referentes à PCR na gestação, assim, as recomendações da AHA são baseadas em princípios fisiológicos e estudos observacionais. Uma das grandes diferenças da reanimação cardiopulmonar na gestação é o posicionamento. Pesquisas mostraram

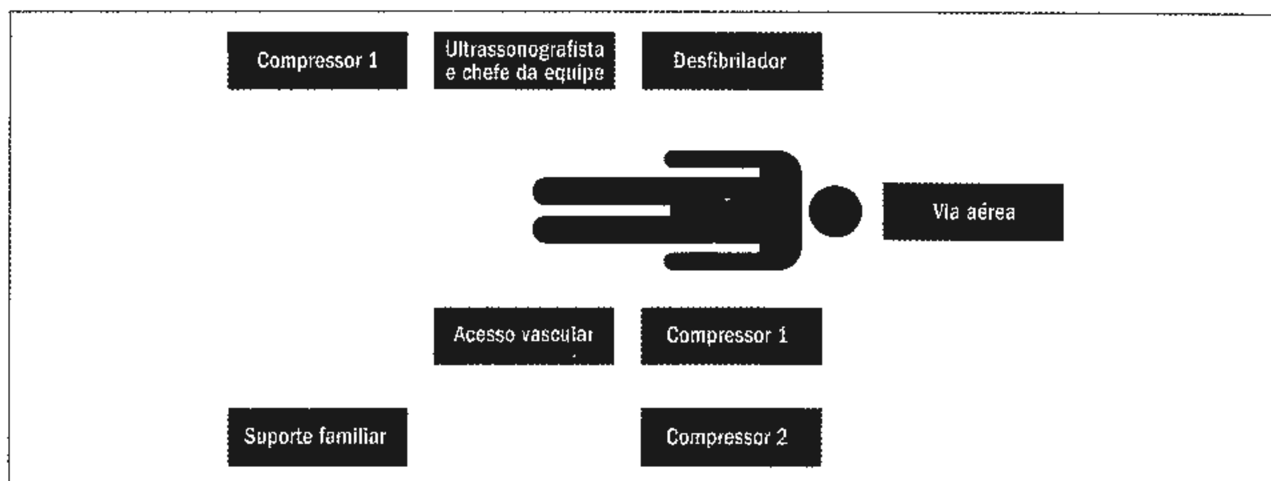


FIGURA 15 Sugestão de disposição da equipe de atendimento e dos equipamentos durante atendimento à parada cardiorrespiratória intra-hospitalar (PCR-InH).

que gestantes com mais de 20 semanas de gestação podem ter uma redução de até 30% no débito cardíaco; isso se deve à compressão aortocaval pelo útero gravídico. Dessa forma, torna-se de extrema importância o correto posicionamento da gestante em decúbito lateral esquerdo ou o deslocamento lateral para a esquerda do útero, aumentando o débito cardíaco e a chance de RCE. É preferível o deslocamento manual do útero para a esquerda ao posicionamento da gestante em decúbito lateral esquerdo, pois se evidenciou que em decúbito lateral aumenta-se a chance de compressões torácicas inadequadas.

Após 4 minutos de RCP sem RCE em gestantes com 23 ou mais semanas de gestação, preconiza-se a cesárea *perimortem*, pois essa medida viabiliza melhores chances de RCE à mãe (aumento do retorno venoso) e melhores chances de sobrevivência ao feto. A cesárea *perimortem* é indicada independentemente da viabilidade do feto e deve ser realizada enquanto a RCP acontece. Normalmente, após a cesárea *perimortem*, a RCE ocorre imediatamente. Em uma revisão de literatura de 2005, foram identificados, no total, entre 1985 e 2004, 38 relatos de casos em que se realizou esse procedimento; em 30 deles, o feto sobreviveu e em 20 gestantes em que foi identificado uma causa reversível, 12 tiveram RCE. É importante frisar que durante os 4 minutos de RCP, se houver ritmo chocável, mesmo em gestantes, a desfibrilação está indicada pela AHA.

Não existe uma recomendação formal ou evidência que sustente o melhor tempo ou o tempo máximo em que é possível realizar a cesárea *perimortem* com bom desfecho para a mãe e para o feto; no entanto, existem relatos de caso de sobrevivência materna após esse procedimento em até 15 minutos de PCR e de sobrevivência do feto em até 30 minutos de PCR.

Tromboembolismo pulmonar

O TEP é um dos fatores que podem levar à PCR; porém, esse quadro é reversível — menos de 5% dos pacientes com TEP de fato evoluem para PCR. Cerca de 5 a 13% das causas inexplicáveis de PCR são decorrentes de TEP maciço.

Em pacientes com TEP confirmado, trombólise, embolectomia cirúrgica e embolectomia mecânica são opções de tratamento de emergência (classe IIA; nível C). No caso de suspeita de TEP como causa da PCR, trombólise pode ser considerada (classe IIB; nível C), no entanto, não existe evidência suficiente para recomendar embolectomia mecânica ou cirúrgica para casos suspeitos.

Tamponamento cardíaco

Tamponamento cardíaco pode ser um evento ameaçador à vida. O aumento do fluido e consequentemente da pressão pericárdica diminui o enchimento atrial e ventricular e também diminui o volume sistólico e o débito cardíaco, podendo levar à hipotensão e PCR. Pericardiocentese guiada por ultrassom é um procedimento seguro e eficaz em aliviar o tamponamento. Na ausência do ecocardiograma, pericardiocentese sem ser guiada por imagem pode ser benéfica (classe IIA; nível C).

Afogamento

A mais importante consequência da submersão é a hipóxia. Portanto, a oxigenação, a ventilação e a

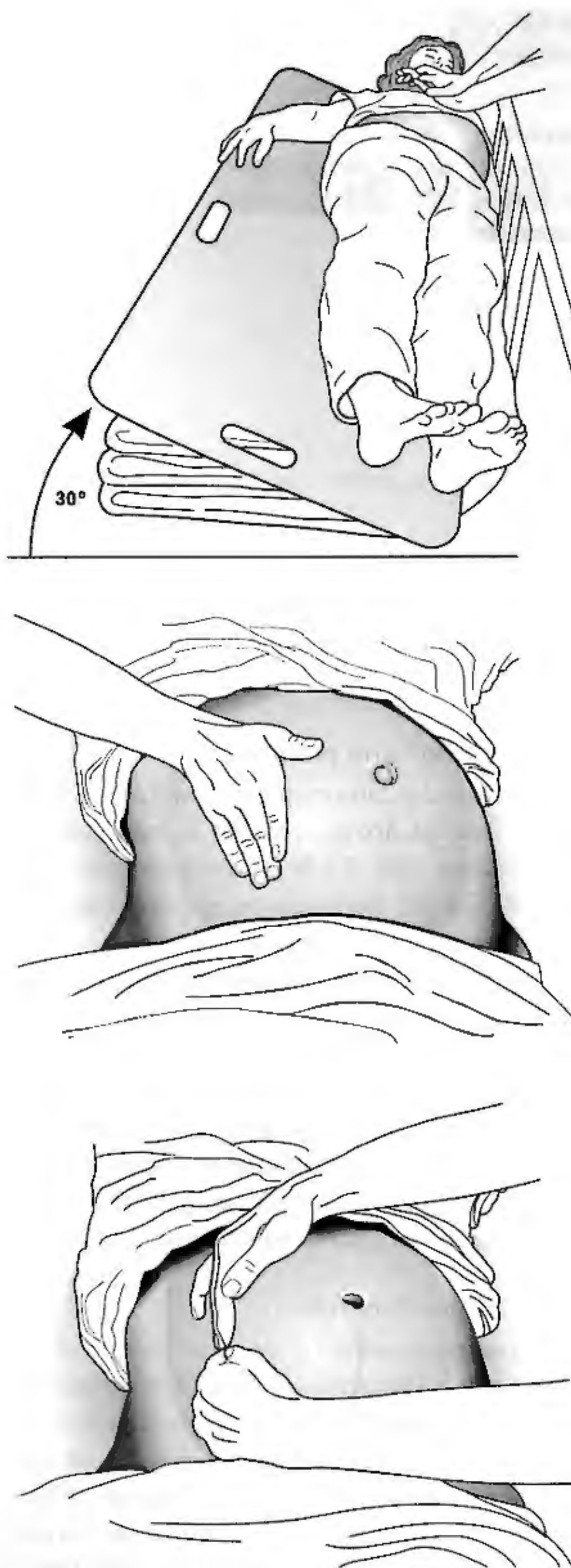


FIGURA 1.6 Manobras para mobilização do útero durante RCP em pacientes gestantes.
Adaptada de Van den Hoek TL, et al.: Part 12: cardiac arrest in special situations: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation. 2010;122(Suppl 3):S829-S861.

perfusão devem ser restabelecidas o mais rapidamente possível. Visando a esse objetivo, a abordagem inicial pelo C-A-B se torna inadequada para esses pacientes; assim, torna-se necessário o uso tradicional do A-B-C, pela natureza hipóxica da PCR (afogamento grau VI).

Assim que a vítima é retirada da água, o resgate deve abrir a via aérea, checar se há respiração espontânea e, se não houver, realizar primeiramente 2 ventilações de resgate. Após as ventilações, se o pulso for ausente, deverá ser iniciado o BLS/ACLS.

Intoxicação por opioides

Apesar de a intoxicação por opioides não ser comum no contexto brasileiro, o Brasil é o maior consumidor de opioides da América Latina. Essa intoxicação está associada à depressão respiratória e do sistema nervoso central, que pode progredir para PCR. A maioria das mortes envolve a coingestão de outras drogas ou medicações, assim como comorbidades psiquiátricas.

É recomendada a administração intranasal (IN), intravenosa (IV) ou intramuscular (IM) de naloxano em pacientes em parada respiratória com suspeita ou diagnóstico definido de intoxicação por opioides (classe IIA; nível C). Contudo, os serviços médicos de emergência não devem atrasar o transporte no pré-hospitalar enquanto se aguarda o efeito do naloxano. No que diz respeito à PCR, a AHA não recomenda a administração dessa medicação em pacientes que evoluíram para parada cardiorrespiratória sabidamente pela intoxicação por opioides, mas deve ser manejada conforme ACLS.

A dose ideal de naloxano não é conhecida, no entanto, desde 2010 a AHA preconiza uma dose inicial empírica de 0,04 a 0,4 mg IV ou IM. Repetir a dose ou escalonar a dose para 2 mg IV ou IM é o preconizado caso a dose empírica inicial não obtenha sucesso.

Intoxicação por anestésicos locais

Uma revisão sistemática de relatos de caso mostrou que a maioria dos pacientes em PCR em decorrência de intoxicação por anestésico local responderam bem à terapia com emulsão lipídica intravenosa. Isso foi particularmente verdade nos casos de intoxicação por bupivacaína, em que a administração intravenosa de emulsão lipídica aumentou a chance de RCE. A AHA coloca como razoável o uso de

emulsão lipídica em parada cardiorrespiratória por bupivacaína ou por outras drogas refratárias às medidas de ressuscitação cardiopulmonar padrão (classe IIB; nível C).

Durante intervenção coronária percutânea (ICP)

A PCR durante a ICP é rara, correspondendo à aproximadamente 1,3% das cateterizações; porém, em casos de emergência, essa incidência é maior. Nesse contexto, de pacientes de alto risco se apresentando com choque cardiogênico, está indicado o uso de dispositivos de compressão mecânica. Os *guidelines* da AHA de 2015 para PCR durante a intervenção coronária percutânea colocam como opção viável o uso da ECPR, pois se trata de uma condição potencialmente reversível.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Andersen LW, et al. Association between tracheal intubation during adult in-hospital cardiac arrest and survival. JAMA. 2017 Feb 7;317(5):494-506.
2. Berdowski J, Berg RA, Tijssen JG, Koster RW. Global incidences of out-of-hospital cardiac arrest and survival rates: Systematic review of 67 prospective studies. Resuscitation. 2010 Nov;81(11):1479-87.
3. Berg RA, R Hemphill, BS Abella, TP Aufderheide, DM Cave, et al. Part 5: Adult Basic Life Support: 2010 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Circulation. 2010;122(18 Suppl 3):S685-705.
4. Bhanji F, Donoghue AJ, Wolff MS, Flores GE, Halamek LP, Berman JM, et al. Part 14: Education: 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Circulation. 2015;132(suppl 2):S561-S573.
5. Brooks SC, et al. Part 6: Alternative techniques and ancillary devices for cardiopulmonary resuscitation: 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Circulation 2015;132(18 Suppl 2):S436-S443.
6. Cheskes S, ROC investigators. The association between AHA CPR quality guideline compliance and clinical outcomes from out-of-hospital cardiac arrest. Resuscitation. 2017 Jul;116:39-45.
7. Gardner KF, Clattenburg EJ, Wroa P, et al. The Cardiac Arrest Sonographic Assessment (CASA) exam – a standardized approach to the use of ultrasound in PEA. Am J Emerg Med. 2018 Apr;36(4):729-31.
8. Georgiou M, Papathanassoglou E, Xanthos T. Systematic review of the mechanisms driving effective blood flow during adult CPR. Resuscitation. 2014 Nov;85(11):1586-93.
9. Girotra S, van Diepen S, Nallamothu BK, Carrel M, Vellano K, et al. = Regional variation in out-of-hospital cardiac arrest survival in the United States. Circulation. 2016;133(22):2159-68.
10. Glover BM, Brown SP, Morrison L, et al; Resuscitation Outcomes Consortium Investigators. Wide variability in drug use in out-of-hospital cardiac arrest: a report from the Resuscitation Outcomes Consortium. Resuscitation. 2012;83:1324-30.
11. Goto Y, Maeda T, Goto YN. Termination-of-resuscitation rule for emergency department physicians treating out-of-hospital cardiac arrest patients: an observational cohort study. Crit Care. 2013;17(5):R235.
12. Gutbrod SR, Efimov IR. Two centuries of resuscitation. J Am Coll Cardiol. 2013 Dec3;62:2110-1.
13. Jentzer JC, Clements CM, Wright RS, et al. Improving survival from cardiac arrest: a review of contemporary practice and challenges. Ann Emerg Med. 2016;68(6):678-89.
14. Kleinman ME, et al. Part 5: Adult Basic Life Support and Cardiopulmonary Resuscitation Quality: 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Circulation 2015;132(18 Suppl 2):S414-S435.
15. Lavonas EJ, et al. Part 10: Special Circumstances of Resuscitation: 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Circulation 2015;132(18 Suppl 2):S501-S518.
16. Link MS, et al. Part 7: Adult Advanced Cardiovascular Life Support: 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Circulation. 2015;132(Suppl 2):S444-S464.
17. Littmann L, et al. A simplified and structured teaching tool for the evaluation and management of pulseless electrical activity. Med Princ Pract. 2014;23:1-6.
18. McLeod SL, et al. Comparative effectiveness of antiarrhythmics for out-of-hospital cardiac arrest: A systematic review and network meta-analysis. Resuscitation. 2017;121:90-7.
19. Mentzelopoulos SD, et al. Vasopressin for cardiac arrest: Meta-analysis of randomized controlled trials. Resuscitation. 2012;83:32-9.
20. Mozaffarian D, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee: Heart disease and stroke statistics – 2015 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2015; 131:e29-e322.
21. Myerburg RJ, Halperin H, Egan DA, et al. Pulseless electric activity: definition, causes, mechanisms, management, and research priorities for the next decade: report from a National Heart, Lung, and Blood Institute workshop. Circulation. 2013;128:2532-41.
22. SBC. Treinamento de emergências cardiovasculares da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Barueri: Manole; 2016.
23. Van den Hoek TL, et al. Part 12: cardiac arrest in special situations: 2010 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Circulation. 2010;122(Suppl 3):S829-S861.
24. Weisfeldt ML, Becker LB. Resuscitation after cardiac arrest: a 3-phase time-sensitive model. JAMA. 2002;288(23):3035-8.

4

Cuidados pós-parada cardiorrespiratória

Lucas Oliveira Marino
Braian Valério Cassiano de Castro
Klícia Duarte Amorim

Pontos importantes

- A identificação da causa da parada cardiorrespiratória (PCR) e seu adequado tratamento são medidas fundamentais para otimizar o prognóstico pós-parada cardiorrespiratória.
- Eventos cardíacos primários são as principais causas de morte súbita extra-hospitalar.
- A estabilização hemodinâmica com manejo individualizado sobre os componentes cardiogênico e distributivo do choque previne lesões secundárias.
- A estratégia ventilatória visa manter normoxemia e normocapnia.
- Lesão neurológica é a principal causa de óbito em pacientes vítimas de PCR extra-hospitalar.
- Febre nas primeiras 48 horas pós-PCR é um fator independente de mortalidade e desfechos neurológicos desfavoráveis.
- O controle ativo de temperatura é indicado a todos os pacientes arresponsivos pós-PCR e reduz o risco e o impacto da lesão neurológica.

INTRODUÇÃO

Parada cardiorrespiratória (PCR) resulta em mais de 500.000 óbitos por ano somente na América do Norte. Entretanto, avanços na ressuscitação cardiopulmonar e nos cuidados pós-parada cardiorrespiratória resultaram em melhores desfechos em determinadas coortes de pacientes. Entre esses avanços destacam-se a hipotermia terapêutica e o controle ativo de temperatura.

O manejo pós-PCR é complexo e foca em várias condições delicadas simultaneamente, como:

- Determinação da causa da PCR e seu correto tratamento.
- Minimizar a lesão cerebral.
- Manejo da disfunção cardiovascular.
- Manejo de problemas consequentes a lesão induzida por isquemia-reperfusão.

Imediatamente após a ressuscitação da PCR, o paciente pode desenvolver numerosos problemas relacionados às suas comorbidades clínicas de base e à isquemia sustentada durante o colapso cardiovascular.

O manejo hemodinâmico do choque que comumente se segue após o retorno à circulação espontânea é complexo e apresenta uma série de processos fisiopatológicos envolvidos que em conjunto acarretam o que se chama de síndrome pós-parada cardiorrespiratória. A disfunção cardíaca secundária é atribuída a uma péssima combinação de estresse oxidativo, trombose de microcirculação, sobrecarga adrenérgica, liberação de citocinas e lesão miocárdica isquemia-reperfusão. Esta última, obviamente não restrita ao músculo cardíaco, pode precipitar vasodilatação sistêmica, que, associada a resposta inflamatória, lesão endotelial, trombose microvascular e insuficiência adrenal, pode assegurar mecanismos de choque distributivo.

O reconhecimento adequado, rápido e à beira do leito das características hemodinâmicas do choque após a PCR é fundamental para o adequado manejo individualizado; portanto, apresenta relevância prognóstica e terapêutica.

Outros objetivos adicionais durante as primeiras seis horas pós-PCR incluem a adequação da oxigenação e da ventilação, bem como a correção

de anormalidades hidroeletrolíticas. Identificar a etiologia da PCR e iniciar tratamentos direcionados devem ser ações concomitantes aos esforços da ressuscitação com o intuito de se evitar a recorrência e otimizar os desfechos. Evidências apontam para a hipotermia terapêutica ou o controle ativo de temperatura nas primeiras horas após a ressuscitação com o intuito de se minimizar lesão cerebral.

DETERMINAÇÃO DA CAUSA E DA EXTENSÃO DA LESÃO PÓS-PCR

História e exame físico

Na maioria dos casos de PCR súbita, a etiologia é determinante para o tratamento. Empenha-se na história e no exame clínico focados, assim como em métodos diagnósticos, com o objetivo de identificação de possíveis causas ou fatores que ameaçam a vida do paciente. As doenças cardiovasculares são as principais causas de morte súbita, a despeito da gama de diagnósticos diferenciais ser ampla.

A maior parte dos pacientes se encontram comatosos após a ressuscitação. Dessa forma, a obtenção direta de dados sobre a história clínica e comorbidades preexistentes é frequentemente escassa e, portanto, a equipe assistencial não deve tardar a coletar essas informações de qualquer pessoa que tenha testemunhado o evento (familiares, amigos, atendimento pré-hospitalar etc.).

A avaliação clínica inicial não foge do ABC (vias aéreas, respiração e circulação) clássico do manejo de qualquer paciente criticamente enfermo. Atenção preliminar deve ser dada a patência e segurança das vias aéreas. Uma cânula orotraqueal mal posicionada, por exemplo, pode perfeitamente culminar na recorrência da PCR por hipóxia. Uma vez que a via aérea esteja garantida, a ventilação precisa ser avaliada com pormenores. Em seguida, avalia-se a hemodinâmica, por meio de sinais vitais como frequência cardíaca e pressão arterial, assim como parâmetros sugestivos de perfusão (cianose periférica, pele mosqueada, enchimento capilar lentificado). Vale salientar que se espera taquicardia reflexa após retorno à circulação espontânea. O achado de bradicardia é sugestivo de causas cardíacas, hipóxia, anormalidades metabólicas ou intoxicações.

Exame neurológico

Um exame neurológico básico visa ao auxílio na determinação da causa básica da PCR, assim como a eventual necessidade de intervenções subsidiárias (p. ex., controle ativo de temperatura àqueles sem movimentação espontânea ou que não respondem a comandos).

O exame inicial é útil inclusive para estimar alguma informação prognóstica que será refinada ao longo da evolução nas próximas horas e dias. Os reflexos de tronco invariavelmente necessitam de avaliação e incluem fotomotor, consensual corneopalpebral, oculocefálico, *drive* respiratório e tosse. A escala de coma de Glasgow também faz parte da avaliação inicial, com especial cuidado à resposta motora, que apresenta correlação com os desfechos neurológicos. A avaliação completa do paciente comatoso é descrita detalhadamente em capítulo específico (Capítulo "Coma e rebaixamento do nível de consciência"). Achados neurológicos assimétricos são sugestivos de lesões intracranianas.

Diagnóstico complementar

Exames subsidiários, como eletrocardiograma, métodos de imagem e provas laboratoriais são usualmente necessários para o estabelecimento da causa da PCR, checagem do posicionamento da cânula orotraqueal e avaliação da lesão tecidual consequente à hipoperfusão sistêmica.

Eletrocardiograma

Eventos cardíacos primários são as causas mais comuns de PCR. A obtenção com maior brevidade possível de um eletrocardiograma de 12 derivações é obrigatória após retorno da circulação espontânea.

Supradesnivelamento do segmento ST ou bloqueio de ramo esquerdo novo indicam terapia de reperfusão emergencial. Outro foco de atenção deve ser direcionado a anormalidades de condução, do eixo elétrico, da onda T, que podem gerar pistas diagnósticas. Por exemplo, um desvio de eixo elétrico para a direita pode sugerir embolia pulmonar como etiologia da PCR.

Em PCR extra-hospitalar, doença coronariana avançada é frequente mesmo na ausência de IAM com supradesnivelamento de ST, principalmente naqueles pacientes que se apresentam com fibrilação ou taquicardia ventriculares. Dessa forma, a coronariografia de emergência deve ser considerada também nos casos sem supra-ST, porém com história sugestiva (fatores de risco cardiovasculares, história de dor torácica ou dispneia ao esforço) ou com ritmo chocável na apresentação da PCR.

Quando há pouco substrato clínico e eletrocardiográfico para se atribuir a síndrome coronariana aguda (SCA) como causa da PCR, convém a realização do ecocardiograma à beira do leito. Espera-se hipocontratilidade difusa na síndrome pós-PCR. Logo, o achado de alteração contrátil segmentar é sugestivo de SCA.

Métodos de imagem

Radiografia de tórax é útil para avaliar condições pleuropulmonares associadas e para confirmar o posicionamento da cânula orotraqueal. Ressalta-se que um discernimento crítico deve ser dado à relação de causa e efeito de alterações no raio X de tórax e a PCR. Edema pulmonar ou achados compatíveis com aspiração podem ser consequentes e não ter nenhuma correlação etiológica com a PCR. Por outro lado, pneumotórax ou anormalidades mediastinais compatíveis com dissecção de aorta torácica podem ser supreendentemente flagrados sem suspeição prévia.

A ultrassonografia *point of care* é uma ferramenta válida na complementação diagnóstica pós-PCR. Tamponamento cardíaco, pneumotórax, achados indiretos de embolia pulmonar maciça ou choque hemorrágico são causas de PCR com achados característicos ao método.

Uma série identificou que 4% dos pacientes vítimas de PCR apresentaram hemorragia intracraniana como causa do evento. Dessa forma, recomenda-se a solicitação de tomografia de crânio sem contraste em pacientes comatosos pós-PCR, na qual também se pode detectar edema cerebral precoce.

Outros exames podem ser solicitados em circunstâncias clínicas específicas. Por exemplo, a angiotomografia de tórax ou eventualmente o Doppler venoso de membros inferiores devem ser solicitados na suspeita de embolia pulmonar. Em casos de irritação peritoneal, politrauma ou hiperlactatemia marcante considera-se a realização de tomografia de abdome.

Exames laboratoriais

Após retorno à circulação espontânea, sugere-se a realização dos seguintes exames, tanto com intuito de definição etiológica quanto para avaliação da extensão de lesão tecidual induzida pela PCR:

- Gasometria arterial: a avaliação do equilíbrio acidobásico e das metas da ventilação mecânica é fundamental no contexto pós-PCR. Recomenda-se a coleta de gasometrias frequentes, idealmente em intervalos não maiores que 6 horas, principalmente nos pacientes em controle ativo de temperatura. É comum a necessidade de cateterização arterial pela elevada frequência de coleta de gasometrias, assim como pela necessidade de monitorização devido ao suporte farmacológico hemodinâmico.
- Eletrólitos: sódio, potássio, cloro, magnésio e bicarbonato também merecem monitorização. Variações rápidas nos níveis séricos de potássio podem sobrevir consequentes a isquemia tecidual, acidose e administração de catecolaminas. Tanto hipo como hipercalemia são condições arritmogênicas e precisam ser imediatamente tratadas.
- Hemograma e coagulograma: anemia importante sugere hemorragia como um fator ao menos contribuidor para o mecanismo da PCR. Leucocitose entre 10.000 e 20.000 é comum, secundária a demarginação de leucócitos e inflamação sistêmica. Valores superiores necessitam de investigação adicional. A necessidade quase inexorável de procedimentos invasivos, como cateterização venosa central e arterial, torna necessária a avaliação das hemostasias primária e secundária (plaquetometria, TP/INR, rTTPA).
- Troponina: idealmente, seria-se a troponina nas primeiras 24 horas a fim de se detectar lesão miocárdica. Níveis séricos inicialmente elevados, potencialmente secundários à própria PCR, às compressões torácicas ou à eventual desfibrilação, devem ser seguidos até que haja clara evidência de queda. Salienta-se que as elevações nas condições supracitadas são discretas (troponina I 0-5 ng/mL). Logo, níveis maiores ou ascendentes levam à suspeita de SCA.
- Lactato: há correlação entre os valores iniciais de lactato e seu *clearance* com a mortalidade. Hiperlactatemia acima de 15 mmol/L é até comum pós-PCR, porém níveis acima sugerem síndrome comportamental abdominal ou muscular. Recomenda-se monitorização a cada 6 horas durante a hipotermia terapêutica e reaquecimento.
- Estudos toxicológicos específicos: são realizados em pacientes com história de uso de drogas, apresentação com síndromes toxicológicas ou suspeita clínica de intoxicação exógena.

- Função renal e hepática: a isquemia tecidual leva a alteração da função renal e hepática, que por sua vez a influenciam na metabolização de drogas utilizadas posteriormente ou na decisão da utilização de exames contrastados (nefropatia induzida por contraste).

MANEJO DO SISTEMA RESPIRATÓRIO

Reitera-se que a primeira intervenção foca em assegurar a via aérea. Caso no manejo da PCR tenha-se utilizado um dispositivo temporário de resgate, como a máscara laríngea, é o momento de se garantir uma via aérea definitiva com presteza. Detalhes sobre o manejo da via aérea são descritos em capítulo específico (Capítulo "Via aérea").

Quanto à ventilação mecânica, há de se ressalvar algumas peculiaridades. Muita atenção deve ser destinada à necessidade premente de se reverter a hipóxia e a acidose, porém não menos cuidado se emprega ao se evitarem hiperventilação e hiperoxia, devido aos seus potenciais efeitos deletérios.

A resposta fisiológica cerebrovascular à $PaCO_2$ se mantém no contexto pós-PCR. Assim, uma vez que a hiperventilação acarreta vasoconstrição cerebral, busca-se ajustar a ventilação para manter a $PaCO_2$ entre 40 e 45 mmHg. Em uma revisão sistemática que incluiu nove estudos observacionais, normocapnia foi associada a menor mortalidade e melhor *status* performance após a alta, quando comparada a hipo ou hipercapnia. Conquanto haja sentido fisiológico, não é sabido se níveis elevados de $PaCO_2$ ocasionem vasodilatação e edema cerebrais.

Não restam dúvidas quanto à obrigatoriedade de se evitar a hipóxia no pós-PCR. A despeito de os estudos que avaliaram oxigenação suplementar nesta circunstância serem limitados, há grande preocupação em se evitar a hiperoxia (PaO_2 > 300 mmHg). Uma revisão sistemática com 14 estudos observacionais apontou que a hiperoxia se associou a maior mortalidade hospitalar, porém não a piores desfechos neurológicos. Em uma coorte de 63,26 casos de pacientes pós-PCR, o *odds ratio* para óbito naqueles com PaO_2 > 300 mmHg na primeira gasometria foi de 1,8 (IC 95% 1,5-2,2) comparados àqueles sem hiperoxia. Dessa maneira, sugere-se titular a fração inspirada de O_2 (FiO_2) ao mínimo possível para se manter a saturação periférica de oxigênio maior que 94% e a PaO_2 próxima de 100 mmHg.

Entretanto, nem todos os estudos que abordam este tema específico levantam a necessidade de se evitar a hiperoxia no pós-PCR. Uma coorte retrospectiva de 12.108 pacientes pós-PCR não identificou diferença de mortalidade entre normoxia (PaO_2 < 300 mmHg e > 60 mmHg) e hiperoxia (PaO_2 > 300 mmHg) nas primeiras 24 horas.

Durante a hipotermia terapêutica, quando a temperatura central é 33°C, a $PaCO_2$ real pode ser 6 a 7 mmHg menor que a relatada pelo gasômetro. Não há evidências concretas, contudo, de que a ventilação deve ser guiada pelos valores corrigidos ou não. De qualquer forma, é prudente se visar a uma $PaCO_2$ discretamente maior com o intuito de se evitar hiperventilação iatrogênica. Análise semelhante se faz à oxigenação, em que os níveis de PaO_2 reportados pela máquina podem ser superestimados. Quando a temperatura central for 33°C, portanto, manter a PaO_2 entre 100 e 120 mmHg é aconselhável.

Os alvos da ventilação mecânica são apresentados na Tabela 1.

MANEJO HEMODINÂMICO

Uma grande coorte que avaliou suporte vasopressor nas primeiras 24 horas pós-PCR destacou que 47% dos pacientes receberam drogas vasoativas. A dose mediana foi baixa (< 0,05 µg/kg/min de norepinefrina), enquanto 25% da amostra necessitou de 0,05 a 0,1 µg/kg/min e 10% acima de 0,1 µg/kg/min.

Em pacientes sépticos, não há diferença de mortalidade entre dopamina e norepinefrina, muito embora o risco de arritmias cardíacas com a primeira seja maior. Dessa forma, recomenda-se norepinefrina como vasopressor de escolha no cuidado pós-PCR, sem haver evidência, contudo, que respalde a superioridade de um vasopressor em detrimento de outro neste contexto.

Ao se determinarem os alvos pressóricos, atenta-se para a eventual contrariedade entre as demandas metabólicas de um cérebro isquêmico e a sobrecarga pelo aumento da resistência vascular sistêmica sobre um coração descompensado. Estudos com tomografia de emissão de pósitrons em pacientes pós-PCR evidenciam que níveis adequados de pres-

TABELA 1 Alvos da ventilação mecânica nos cuidados pós-parada cardiorrespiratória

$PaCO_2$	Aproximadamente 40 mmHg
$EtCO_2$	Aproximadamente 35 mmHg
$SatO_2$	Mínima FiO_2 necessária para obter > 94%
PaO_2	Visar 100 mmHg; se hipotermia terapêutica, 100-120 mmHg

são arterial média (PAM) se associam a maior compatibilidade entre perfusão regional cerebral e atividade metabólica. Por outro lado, os mecanismos de autorregulação de fluxo sanguíneo cerebral são comprometidos no *status* pós-PCR e a perfusão cerebral declina sobremaneira em níveis de PAM menores que 80 a 100 mmHg. Episódios de hipotensão são causa de lesão secundária adicional ao insulto inicial da PCR, de modo que alvos de PAM acima de 65 mmHg para reverter o quadro de choque e, quando possível, de 80 a 100 mmHg a fim de se otimizar a perfusão cerebral são razoáveis.

Outros alvos de perfusão apontados em alguns estudos são a diurese maior que 0,5 mL/kg/h e PVC entre 8 e 12 mmHg. Esta última tem sido abandonada como ferramenta de monitorização hemodinâmica por conta de sua baixa acurácia de predição de fluidorresponsividade e vem sendo substituída por outros parâmetros dinâmicos, pormenorizados no capítulo de choque (Capítulo "Choque"). Com o intuito de restauração volêmica, soluções cristaloides (soro fisiológico 0,9% e ringer lactato) podem ser utilizadas. O ringer lactato pode evitar acidose hiperclorêmica iatrogênica em pacientes que requerem grandes volumes para ressuscitação.

Na suspeita de choque cardiogênico, por exemplo em pacientes com hipocinesia no ecocardiograma à beira do leito ou saturação venosa central de O_2 persistentemente baixa a despeito de PAM e hemoglobina otimizadas, o suporte inotrópico pode ser necessário. Opções adequadas são dobutamina (2 a 20 µg/kg/min) e milrinone (dose de ataque 50 µg/kg em 10 min e infusão contínua de 0,375 a 0,75 µg/kg/min). A refratariedade do choque cardiogênico às medidas farmacológicas requer suporte ventricular extracorpóreo, como balão de contrapulsação aórtica e ECMO venoarterial.

Drogas antiarrítmicas são reservadas ao paciente com arritmias instáveis recorrentes ou persistentes. Não há nenhum dado que valide sua prescrição de rotina ou profilática após retorno da circulação espontânea, mesmo quando tenham sido utilizadas durante as manobras de ressuscitação. A correção da causa da arritmia (distúrbio hidroeletrolítico, isquemia miocárdica, intoxicação exógena) é a melhor abordagem.

A solicitação de coronariografia de emergência é alvo de frequente dúvida após PCR. Sua indicação é cristalina em pacientes cujo eletrocardiograma (ECG) pós-PCR evidencia supradesnivelamento de ST ou bloqueio do ramo esquerdo (BRE) novo. Na sua indisponibilidade, lança-se mão da reperfusão química. Um estudo analisou os resultados de cateterismo de emergência em 435 pacientes com PCR extra-hospitalar sem causa extracardíaca óbvia. Os investigadores identificaram ao menos uma lesão coronariana significativa em 70% dos casos. A análise multivariada apontou a angioplastia transluminal coronariana bem-sucedida como um fator independente de sobrevida, independentemente do ECG pós-ressuscitação (OR 2,06 – IC 1,16-3,66). Sugerem os autores que a coronariografia imediata em pacientes com PCR extra-hospitalar sem causas extracardíacas óbvias independemente do ECG deve ser solicitada.

Alguns serviços optam por indicar cateterismo cardíaco de emergência a todos os pacientes com PCR extra-hospitalar em ritmo chocável, à revelia dos achados eletrocardiográficos, devido à elevada incidência de doença coronariana nesse grupo. Uma metanálise publicada em 2016 com 11 estudos retrospectivos identificou que até 30% dos pacientes pós-PCR sem supradesnivelamento do ST no ECG apresentaram oclusão coronariana aguda independentemente do ritmo na apresentação. Entretanto, ensaios clínicos randomizados são necessários para comparar estratégia intervencionista precoce e manejo conservador em pacientes sem evidente indicação de coronariografia.

Desconsiderando os achados eletrocardiográficos e o ritmo da PCR, coronariografia de emergência também pode ser considerada naqueles pacientes com progressiva instabilidade hemodinâmica secundária a choque cardiogênico, ou com níveis ascendentes de troponina ou com hipocontratilidade segmentar à ecocardiografia. Vale ressaltar que a adequada intervenção cardiológica nunca deve ser postergada em função de um eventual coma pós-PCR, uma vez que a alteração da consciência pode levar dias para ser resolvida e não apresenta acurácia de predição prognóstica em fase precoce. Após ajuste para diversos fatores, vários estudos apontam para uma chance duas vezes maior de alta hospitalar em pacientes pós-PCR conduzidos com coronagrafia.

CONTROLE ATIVO DE TEMPERATURA

Lesão neurológica é a principal causa de óbito em pacientes vítimas de PCR extra-hospitalar e convictamente é um dos grandes fatores contribuidores

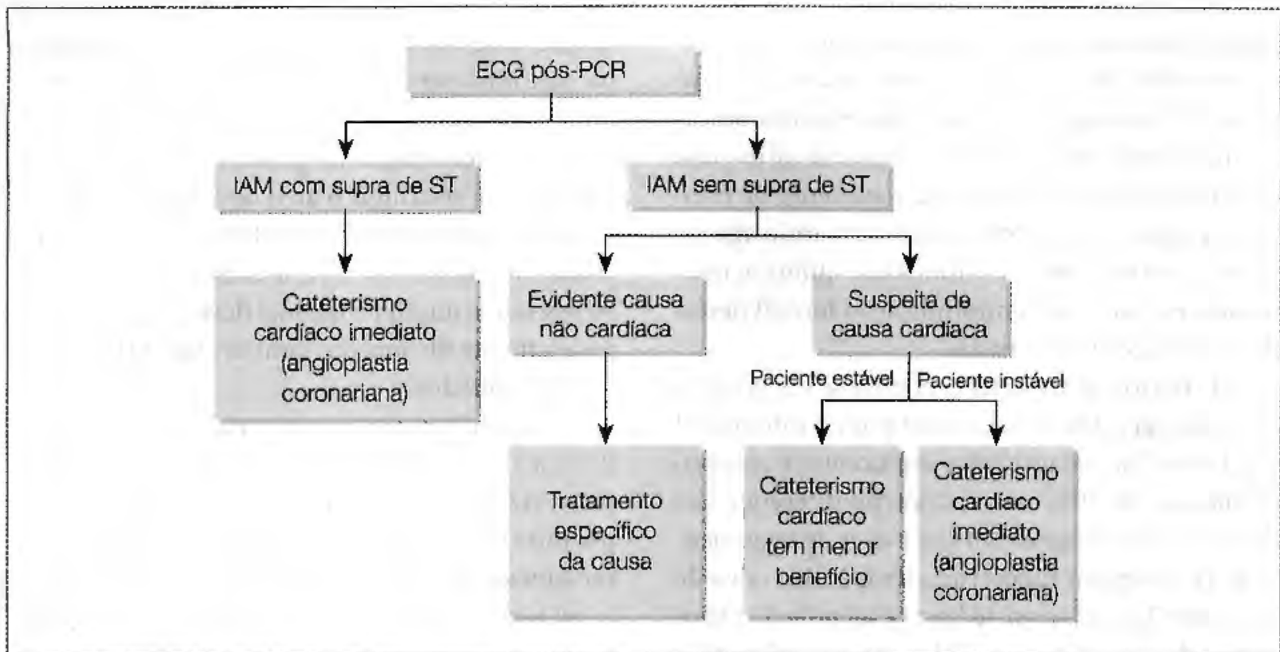


FIGURA 1 ECG: eletrocardiograma; IAM: infarto agudo do miocárdio; PCR: parada cardiorrespiratória.

nos casos de PCR hospitalar. Uma metanálise que incluiu 11 estudos evidenciou menor mortalidade e melhor evolução neurológica naqueles pacientes manejados conforme alvo de temperatura. Uma revisão sistemática da Cochrane publicada em 2016 reportou que, associada aos cuidados pós-PCR preconizados, a redução da temperatura central para níveis entre 32 e 34°C nas primeiras horas de retorno da circulação espontânea melhora os desfechos neurológicos, quando comparada a uma estratégia sem controle de temperatura.

Indubitavelmente, deve-se evitar a hipertermia após a PCR. A falência no controle da temperatura central correlaciona-se com maior incidência de febre e piores desfechos neurológicos. Um estudo observacional com 151 pacientes conduzido na Áustria encontrou o interessante dado de que o risco de morte aumenta com cada grau acima de 37°C nas primeiras 48 horas pós-PCR. O aparecimento tardio de febre não evidenciou os mesmos efeitos prognósticos.

A hipotermia terapêutica (temperatura central entre 32 e 34°C) e o controle ativo de temperatura (objetivo de temperatura central menor que 36°C) são potencialmente benéficos por minimizarem a lesão cerebral em todos os pacientes pós-PCR, independentemente da arritmia na apresentação e do local onde ocorreu (extra ou intra-hospitalar). Os *guidelines* de 2015 do ACLS recomendam tal manejo a todos os pacientes não responsivos após PCR.

Conclusões a respeito da ausência de diferença nos desfechos baseados na temperatura-alvo advêm de um grande ensaio clínico multicêntrico randomizado publicado em 2013, que incluiu 939 pacientes inconscientes sobreviventes de PCR extra-hospitalar. Os investigadores encontraram uma incidência de 54% de má evolução neurológica ou óbito no grupo cuja temperatura alvo foi de 33°C, e 52% naquele com alvo de temperatura de 36°C (sem diferença estatística). É interessante observar ainda que não houve diferença estatisticamente significativa em diversos subgrupos de análise, como arritmia de apresentação, tempo necessário para retorno da circulação espontânea ou idade do paciente. Um estudo de *follow-up* de seis meses publicado em 2015 evidenciou que as funções cognitivas em ambas as estratégias de intervenção foram semelhantes.

De modo geral, os dados expostos apontam para estrita necessidade de controle ativo da temperatura central, com alvo entre 32 e 36°C, a fim de se otimizarem a sobrevida e a evolução neurológica. Indica-se universalmente a todo paciente após retorno a circulação espontânea que não obedeça a comandos ou não apresente movimentação intencional. As únicas contraindicações formais ao controle ativo de temperatura remetem ao prévio estabelecimento de diretivas avançadas visando a cuidados paliativos e a ausência de condição estrutural de se instituir esta estratégia, a depender do ambiente assistencial. Atente-se para o fato de que

hipotermia terapêutica, ou seja, alvo de temperatura entre 32 e 34°C, difere do controle ativo de temperatura. A indução de hipotermia é contraindicada no caso de sangramento ativo em sítios não compressíveis e está associada a aumento de risco hemorrágico em pacientes hemodinamicamente instáveis ou submetidos a trombólise química, muito embora não haja contraindicação formal nestas duas últimas circunstâncias.

O controle ativo de temperatura se inicia assim que possível e deve ser mantido por no mínimo 24 a 48 horas. Um ensaio clínico multicêntrico europeu publicado em 2017 não encontrou diferença nos desfechos neurológicos em seis meses de seguimento ao se comparar hipotermia terapêutica (alvo de 33°C) por 24 horas com 48 horas e identificou maior tempo de internação na UTI no grupo submetido a hipotermia mais prolongada (48 horas). Os próprios investigadores e a comunidade científica criticaram o poder estatístico limitado pelo tamanho de amostra reduzido (355 pacientes) e, definitivamente, o tempo de duração da hipotermia não é um assunto resolvido. Alguns *trials* recentes investigaram o início da hipotermia terapêutica no ambiente pré-hospitalar com a utilização de cristaloides resfriados, porém essa abordagem não resultou em melhores desfechos e repercutiu em maior incidência de congestão pulmonar e maior necessidade de diuréticos. Não se trata, pois, de uma estratégia recomendada.

Frisa-se que não há evidências suficientes para recomendar um alvo de temperatura em detrimento de outro. Entretanto, é importante que cada serviço delimite a sua própria estratégia ou até individualize o cuidado conforme o perfil do paciente. Por exemplo, alvos de temperatura mais audaciosos podem ser indicados àqueles pacientes com maior risco de evolução neurológica desfavorável, como coma profundo após PCR, padrões epilépticos no eletroencefalograma ou edema cerebral à tomografia. Vale mencionar um interessante estudo retrospectivo no qual os investigadores apontaram a associação entre a mudança de protocolos (alvo de 33°C para 36°C) durante o tratamento e menor tempo de controle de temperatura e maior incidência de febre.

É comum o achado de hipotermia leve (próxima dos 35°C) imediatamente após a PCR pela mistura do sangue proveniente da periferia, mais frio, com aquele relacionado à perfusão central, mais quente. Esse fato não deve desencorajar a instituição de medidas para controle ativo de temperatura, muito pelo contrário, apenas é um indicativo de que frequentemente medidas pouco invasivas são suficientes para se atingir o alvo de temperatura. Não há superioridade documentada de medidas de resfriamento externo ou intravasculares e, logo, a equipe assistente multiprofissional deve utilizar aquelas prontamente disponíveis com as quais está previamente habituada.

A administração de um litro de soro fisiológico 0,9% a 4°C em 15 minutos com auxílio de bolsa pressurizada é capaz de rapidamente reduzir a temperatura central em 1°C. Cuidado redobrado deve ser adotado em pacientes com insuficiência cardíaca ou renal, pois essa medida se associa a congestão pulmonar e maior necessidade de diuréticos. É possível que nesses pacientes medidas de resfriamento externo (bolsas de gelo, cobertores resfriados) ou dispositivos intravasculares, quando disponíveis, sejam mais seguros. Essas estratégias são capazes de resfriar a taxas de 0,5 a 1°C por hora.

Uma importante causa de falência em se atingir o alvo de temperatura é a ocorrência de calafrios, frequentemente discretos, quase imperceptíveis. A sedação é medida fundamental para sua supressão. A titulação das doses do sedativo não deve seguir as escalas clássicas, mas sim buscar suprimir os calafrios. Posologias elevadas, portanto, são muitas vezes necessárias, assim como, eventualmente, a associação de bloqueio neuromuscular. Propofol e midazolam são opções adequadas, conquanto este último apresente maior acumulação e o metabolismo e a excreção reduzidos pela hipotermia. Salienta-se que, a despeito da elevada eficácia do bloqueio neuromuscular na supressão de calafrios, é recomendável a monitorização eletroencefalográfica contínua pela possibilidade de se mascararem crises convulsivas.

A temperatura central é próxima da cerebral. Portanto, durante todo o processo é obrigatória sua monitorização contínua, em ordem de preferência e acurácia, por cateteres venosos centrais, termômetros esofágicos, vesicais ou retais. As mensurações timpânicas e axilares são pouco correlatas à temperatura central durante a hipotermia e não podem ser utilizadas.

Diferentemente do resfriamento, o reaquecimento deve ser lento e progressivo, a taxas não maiores que 0,5°C/hora. Devido à baixa disponibilidade de

dispositivos automatizados para reaquecimento, o processo manual é o mais amplamente empregado. Não há evidências disponíveis para orientar concretamente a maneira de realizá-lo e, obviamente, peculiaridades existem conforme o método escolhido para o resfriamento. Uma orientação razoável de especialistas envolve, no caso de cobertores térmicos, elevar a temperatura ajustada em 0,5°C a cada 3 horas até se atingir a normotermia. Ao se utilizarem compressas frias, estas podem ser retiradas paulatinamente enquanto se observa a velocidade de reaquecimento. Taxas rápidas se associam a eventos adversos, como edema cerebral, convulsões e distúrbios hidroletrolíticos (hipercalemia).

Embora o principal evento adverso associado a hipotermia terapêutica seja o aumento do risco de sangramento, alguns dados apontam para a mesma incidência de eventos hemorrágicos em pacientes pós-PCR hipotérmicos e normotérmicos. De qualquer forma, na ocorrência de sangramentos maiores, é mandatório o reaquecimento até 36°C. A hipotermia também está associada à disfunção leucocitária. Um aumento de incidência de infecções é frequentemente relatado em diversos trabalhos na utilização de hipotermia por mais de 24 horas, porém não houve associação com maior mortalidade. Não se observou diferença no que concerne à frequência de infecções ao se comparar alvos de 33°C e 36°C. A Tabela 2 resume os principais eventos adversos e efeitos fisiológicos da hipotermia.

TABELA 2 Eventos adversos e efeitos fisiológicos da hipotermia terapêutica (HT) e seus respectivos manejos

Eventos adversos	Manejo
Bradicardia	Autolimitada: não requer intervenção se estabilidade hemodinâmica
Prolongamento do intervalo QT	Interromper a HT
Coagulopatia e disfunção plaquetária	Se sangramento maior, interromper a HT e promover reaquecimento até 36°C
"Diurese fria": hipovolemia, hipocalemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia	Se distúrbios hidroeletrolíticos graves e refratários à reposição, interromper a HT. Obs.: monitorizar eletrólitos de 4/4 h na HT
Hipercalemia (durante reaquecimento)	Medidas translocacionais
Hiperglicemia	Insulinoterapia. Obs.: atentar para risco de hipoglicemia no reaquecimento

MANUTENÇÃO DO CUIDADO CRÍTICO

O cuidado crítico relativo a parâmetros de monitorização, profilaxias e reabilitação segue os preceitos básicos. Portanto, manter cabeceira elevada ao mínimo de 30°, profilaxias de tromboembolismo venoso e de úlcera de estresse, fisioterapias motora e respiratória permanecem com as mesmas indicações.

É essencial o controle dos níveis glicêmicos, uma vez que hiperglicemia se associa a piores desfechos em pacientes pós-PCR. Orienta-se manter a glicemia entre 140 e 180 mg/dL. A hipoglicemia também se associa a eventos diversos; logo, não se recomenda controle intensivo de glicemia (alvos entre 70 e 108 mg/dL), devido ao aumento de sua incidência.

Uma peculiaridade do paciente com lesão cerebral hipóxico-isquêmica é a frequência elevada de eventos epilépticos, muitos dos quais são não convulsivos e requerem, pois, diagnóstico eletroencefalográfico. Uma vez que não há robustas evidências que indiquem a monitorização eletroencefalográfica contínua, a realização de eletroencefalograma diário e sempre que haja suspeita de estado de mal não convulsivo é uma estratégia minimamente razoável. Não há indicação de profilaxia primária de crise epiléptica. De fato, não há ensaios clínicos que comparem diferentes abordagens com drogas antiepilépticas especificamente em paciente pós-PCR; assim, o manejo geral não difere daquele descrito detalhadamente no capítulo de estado de mal epiléptico (Capítulo "Abordagem do estado de mal epiléptico").

PROGNÓSTICO PÓS-PARADA CARDIORRESPIRATÓRIA

As circunstâncias da ressuscitação cardiopulmonar afetam o prognóstico pós-PCR tanto em termos de sobrevida quanto de qualidade de vida. Em um estudo de PCR extra-hospitalar publicado em 1997, 44% dos pacientes sobreviveram inicialmente, 30% estavam vivos após 24 horas, 13% em um mês e apenas 6% após 6 meses. Com o advento e a evolução da hipotermia terapêutica principalmente após os anos 2000, seguiu-se uma fase de menores morbidade neurológica e mortalidade consequentes à encefalopatia hipóxico-isquêmica.

Condições como idade acima de 70 anos, doença cerebrovascular, doença renal crônica e insuficiência cardíaca prévias à admissão e febre nas primeiras 48 horas pós-PCR são associadas a pior prognóstico. Em contrapartida, PCR testemunhada e ritmos chocáveis na apresentação associam-se a melhores desfechos.

Várias séries de casos e revisões sistemáticas tiveram como objetivo avaliar variáveis clínicas preditoras de desfechos após insulto cerebral anóxico. Escala de coma de Glasgow menor ou igual a 4 nas primeiras 48 horas, ausência de reflexos corneopalpebral e pupilares em 24 horas ou ausência de resposta motora em 24 ou 72 horas são alguns exemplos de associações com mau prognóstico. No que concerne a eventual suspensão de suporte avançado de vida, dois critérios clínicos foram revistos e considerados capazes de colaborar com a decisão, dada a especificidade de 100% para predição de desfechos desfavoráveis: ausência de reflexos corneanos e pupilares e resposta motora ausente ou em extensão, ambos no terceiro dia.

Vale salientar que algumas condições impactam na acurácia desta avaliação e merecem ser lembradas, como: uso de sedativos e bloqueadores neuromusculares; desequilíbrios metabólicos importantes como injúria renal aguda, insuficiência hepática e choque; e hipotermia terapêutica.

O *status* epiléptico mioclônico, caracterizado por mioclonias bilaterais sincrônicas em face, extremidades e musculatura axial, frequentemente acompanhadas de abertura ocular e desvio do olhar, é associado a mau prognóstico mesmo em pacientes com preservação de reflexos de tronco e de alguma resposta motora. O desafio assistencial é diferenciá-lo de condições como convulsões tônico-clônicas generalizadas e mioclonias multifocais, que não apresentam de longe capacidade de predição prognóstica semelhante. Evidências questionam, entretanto, a acurácia isolada do *status* mioclônico em discernir entre suspensão ou manutenção de suporte e, por sua vez, recomendam que esse dado, para tanto, seja analisado contextualizado a outras variáveis clínicas e complementares.

Diante da dificuldade em se prognosticar utilizando-se somente avaliações clínicas, diversos testes auxiliares são complementares com o intuito de se agregar às definições assistenciais precoces.

Potencial evocado somatossensorial

Representa a resposta elétrica média no sistema nervoso central após estimulação somatossensorial. A ausência de componente N20 na primeira semana (usualmente entre 24 e 72 horas) no nervo mediano apresenta boas razões de verossimilhança para predizer evolução não melhor que estado vegetativo persistente.

Embora o teste apresente elevada especificidade, a sensibilidade é limitada. Dessa forma, a presença de respostas N20 não significa boa evolução e, nesta circunstância, o teste deve ser repetido posteriormente, pois elas podem desaparecer. A hipotermia terapêutica sabidamente reduz as velocidades de condução e altera a capacidade de predição do potencial evocado.

De todos os testes auxiliares disponíveis, a ausência de potenciais evocados bilateralmente após 24 a 72 horas é a ferramenta mais útil para uso clínico.

Eletroencefalograma

O valor do eletroencefalograma (EEG) para avaliação prognóstica é pouco claro. Limitações à sua utilização remetem a diferentes sistemas de classificação e intervalos de gravação, subjetividade na interpretação e interferência de drogas sedativas e distúrbios metabólicos na validação dos resultados.

Diversos padrões considerados malignos fora do período de hipotermia são associados a mau prognóstico. Supressão completa, surtossupressão, complexos periódicos generalizados, padrão de baixa voltagem (< 10 uV), crises epilépticas intermitentes ou contínuas, não reação a estímulo e padrão alfa-theta são os principais exemplos.

Neuroimagem

Tomografia computadorizada de crânio é usualmente normal imediatamente após a PCR, porém é frequente o achado de edema cerebral no terceiro dia em pacientes com pior prognóstico neurológico.

A ressonância magnética (RM) com coeficiente de difusão aparente apresenta maior acurácia de predição. O número de estudos com neuroimagem funcional, a exemplo de tomografia com emissão de pósitrons (PET) e RM, tem crescido, porém sua adequada interpretação com o intuito de prognosticar lesão hipóxico-isquêmica ainda necessita de maiores investigações.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Alvarez V, Sierra-Marcos A, Oddo M, Rossetti AO. Yield of intermittent versus continuous EEG in comatose survivors of cardiac arrest treated with hypothermia. Crit Care. 2013;17:R190.
2. Amorim E, Rittenberger JC, Baldwin ME, et al. Malignant EEG patterns in cardiac arrest patients treated with targeted temperature management who survive to hospital discharge. Resuscitation. 2015;90:127.
3. Anderson RJ, Jinadasa SP, Hsu L, et al. Shock subtypes by left ventricular ejection fraction following out-of-hospital cardiac arrest. Critical Care. 2018;22:162.
4. Arrich J, Holzer M, Havel C, et al. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. Cochrane Database Syst Rev. 2016;2:CD004128.
5. Bellomo R, Bailey M, Eastwood GM, et al. Arterial hyperoxia and in-hospital mortality after resuscitation from cardiac arrest. Crit Care. 2011;15:R90.
6. Bray JE, Stub D, Bloom JE, et al. Changing target temperature from 33°C to 36°C in the ICU management of out-of-hospital cardiac arrest: A before and after study. Resuscitation. 2017;113:39.
7. Callaway CW, Soar J, Aibiki M, et al. Part 4: Advanced Life Support: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. Circulation. 2015;132:S84.
8. Camuglia AC, Randhawa VK, Lavi S, Walters DL. Cardiac catheterization is associated with superior outcomes for survivors of out of hospital cardiac arrest: review and meta-analysis. Resuscitation. 2014;85:1533.
9. Chan PS, Berg RA, Tang Y, et al. Association between therapeutic hypothermia and survival after in-hospital cardiac arrest. JAMA. 2016;316:1375.
10. Cronberg T, Lilja G, Horn J, et al. Neurologic function and health-related quality of life in patients following targeted temperature management at 33°c vs 36°c after out-of-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial. JAMA Neurol. 2015;72:634.
11. Donnino MW, Andersen LW, Berg KM, et al. Temperature management after cardiac arrest: an advisory statement by the Advanced Life Support Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation and the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee and the Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation. Circulation. 2015;132:2448.
12. Donnino MW, Miller J, Goyal N, et al. Effective lactate clearance is associated with improved outcome in post-cardiac arrest patients. Resuscitation. 2007;75:229.
13. Dumas F, Cariou A, Manzo-Silberman S, et al. Immediate percutaneous coronary intervention is associated with batter survival after out-of-hospital cardiac arrest: insights from the PROCAT (Parisian Region Out of hospital CardiacArresT) registry. Circ Cardiovasc Interv. 2010;3:200.
14. Grossestreuer AV, Gaieski DF, Donnino MW, et al. Magnitude of temperature elevation is associated with neurologic and survival outcomes in resuscitated cardiac arrest patients with postrewarming pyrexia. J Crit Care. 2017;38:78.
15. Huynh N, Kloke J, Gu C, et al. The effect of hypothermia "dose" on vasopressor requirements and outcome after cardiac arrest. Resuscitation. 2013;84:189.
16. Lybeck A, Friberg H, Aneman A, et al. Prognostic significance of clinical seizures after cardiac arrest and target temperature management. Resuscitation. 2017;114:146.
17. McKenzie N, Williams TA, Tohira H, et al. A systematic review and meta-analysis of the association between arterial carbon dioxide tension and outcomes after cardiac arrest. Resuscitation. 2017;111:116.
18. Millin MG, Comer AC, Nable JV, et al. Patients without ST elevation after return of spontaneous circulation may benefit from emergent percutaneous intervention: A systematic review and meta-analysis. Resuscitation. 2016;108:54.
19. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. N Engl J Med. 2009;360:1283.
20. Nielsen N, Sunde K, Hovdenes J, et al. Adverse events and their relation to mortality in out-of-hospital cardiac arrest patients treated with therapeutic hypothermia. Crit Care Med. 2011;39:57.
21. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, et al. Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. N Engl J Med. 2013;369:2197.
22. Redfors B, Råmunddal T, Angerås O, et al. Angiographic findings and survival in patients undergoing coronary angiography due to sudden cardiac arrest in western Sweden. Resuscitation. 2015;90:13.
23. Rittenberger JC, Popescu A, Brenner RP, et al. Frequency and timing of nonconvulsive status epilepticus in comatose post-cardiac arrest subjects treated with hypothermia. Neurocrit Care. 2012;16:114.
24. Rittenberger JC. Post-cardiac arrest management in adults. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 18 jun. 2018.
25. Scales DC, Cheskes S, Verbeek PR, et al. Prehospital cooling to improve successful targeted temperature management after cardiac arrest: A randomized controlled trial. Resuscitation. 2017;121:187.
26. Schenone AL, Cohen A, Patarroyo G, et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: A systematic review/meta-analysis exploring the impact of expanded criteria and targeted temperature. Resuscitation. 2016;108:102.
27. Stockmann H, Krannich A, Schroeder T, Storm C. Therapeutic temperature management after cardiac arrest and the risk of bleeding: systematic review and meta-analysis. Rasuscitation. 2014;85:1494.
28. Weinhouse GL. Hypoxic-ischemic brain injury in adults. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 16 jun. 2018.
29. Writing Group Members, Mozaffarian D, Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics – 2016 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2016;133:e38.

5

Insuficiência respiratória aguda

Lucas Oliveira Marino
Eduardo Alher João
Rodrigo Costa Bonardi

Pontos importantes

- O distúrbio ventilação-perfusão é o principal mecanismo fisiopatológico da hipoxemia.
- O grande determinante do conteúdo arterial de oxigênio é a saturação de oxigênio.
- A hipoxemia frequentemente se apresenta com manifestações neurológicas inespecíficas, como agitação e sonolência.
- Oferecer O_2 suplementar é necessário para estabilização de pacientes hipoxêmicos, porém o tratamento da causa básica da insuficiência respiratória aguda é fundamental.
- A ultrassonografia *point of care* é um método acurado para o esclarecimento etiológico.
- A gasometria arterial é o exame determinante para a classificação da insuficiência respiratória aguda (IRespA) em hipoxêmica ou hipercápnica.
- A ventilação não invasiva é uma medida de suporte especialmente benéfica em doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) exacerbada e edema agudo de pulmão, porém não deve protelar a intubação orotraqueal quando indicada.
- Especial atenção deve ser dada em se evitar altos fluxos de oxigênio em pacientes hipercápnicos, sobretudo DPOC moderada a grave.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

A insuficiência respiratória aguda (IRespA) é uma síndrome definida pela incapacidade do organismo em realizar as trocas gasosas de forma adequada, de instalação aguda, decorrente da disfunção em um ou mais componentes do sistema respiratório (parede torácica – pleura e diafragma, vias aéreas, alvéolos, circulação pulmonar, sistema nervoso central e periférico).

As trocas gasosas são reguladas pelos pulmões, que possuem como finalidade ofertar oxigênio ao sangue e consequentemente aos tecidos, e remover o CO_2 produzido por meio do metabolismo celular.

O oxigênio é transportado no sangue de duas formas – uma pequena quantia dissolvida no plasma (devido a sua baixa solubilidade), e a segunda e mais importante: ligado à molécula de hemoglobina. Em condições normais, grande parte da hemoglobina está saturada com oxigênio, sendo essa concentração demonstrada pela saturação de O_2 ($SatO_2$), visto que os níveis de hemoglobina são constantes.

A curva de dissociação da hemoglobina demonstra a relação entre a $SatO_2$ e a pressão parcial arterial de O_2 (PaO_2). O formato curvilinear evidencia dois aspectos peculiares protetores contra a hipóxia tecidual. A região superior em platô demonstra que reduções significativas na PaO_2 ainda são compatíveis com uma $SatO_2$ próxima da normalidade. A porção de queda íngreme da curva mostra que, a despeito da rápida dessaturação, a PaO_2 se mantém relativamente preservada. Essa observação aponta para a continuidade de oferta tissular de O_2 mesmo na vigência de níveis reduzidos de $SatO_2$. A capacidade da hemoglobina de carrear O_2 é regulada por diversos fatores metabólicos que regulam a eficiência da oxigenação tecidual e da captação de O_2 nos pulmões. A curva é desviada para a direita (efeito Bohr) em situações de aumento de temperatura, aumento da pressão parcial de CO_2 ou de H^+ (redução de pH) ou aumento de 2,3-difosfoglicerato, o que facilita a liberação de O_2 aos tecidos.

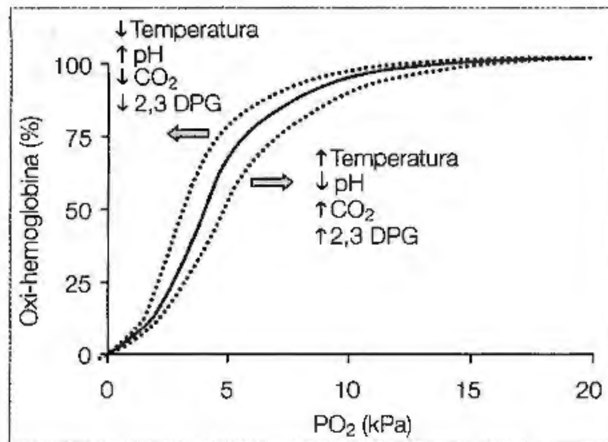


FIGURA 1 Curva de saturação da hemoglobina.

O oxigênio inspirado é transferido dos alvéolos pulmonares para a corrente sanguínea nos capilares pulmonar. Na circunstância de diminuição da pressão parcial de O_2 na corrente sanguínea (PaO_2), os quimiorreceptores localizados no seio carotídeo irão estimular a ventilação para aumentar a disponibilidade de oxigênio nos pulmões e consequentemente na corrente sanguínea. Ademais, em áreas com diminuição da PO_2 alveolar, ocorrerá vasoconstrição para desviar o sangue para áreas mais ventiladas – processo conhecido como vasoconstrição hipóxica.

A capacidade de fornecer oxigênio aos tecidos é sintetizada pela fórmula $DO_2 = CaO_2 \times Q$, sendo o CaO_2 o conteúdo arterial de oxigênio (função principalmente da hemoglobina e de sua saturação por oxigênio) e Q o débito cardíaco. Logo, anemias profundas reduzem a oferta de O_2 ao limitarem o CaO_2 (dependente da hemoglobina, da $SatO_2$ e da PaO_2). A diminuição da capacidade de transporte de oxigênio estimula as células peritubulares renais a produzirem eritropoietina, hormônio que determina o aumento da massa eritrocitária – porém, esse processo leva de dias a semanas para ser completo.

Os mecanismos de hipoxemia serão descritos no decorrer deste capítulo.

O CO_2 é produto do metabolismo celular. Sua eliminação se dá por meio do transporte pela corrente sanguínea até os capilares alveolares e exalação pelos pulmões. Também há excreção renal, onde o CO_2 e água formam o ácido carbônico (H_2CO_3), que se dissocia em H^+ e HCO_3^-. O CO_2 é altamente solúvel no sangue, sendo carreado principalmente de três formas: bicarbonato (70-85%), dissolvido (5-10%) e ligado a hemoglobina (10-20%). Uma vez que o seu transporte não é limitado por uma molécula carreadora, diferentemente do oxigênio, sua concentração não é expressada na forma de saturação. Dada a proporcionalidade linear entre pressão parcial de CO_2 ($PaCO_2$) e seu conteúdo corporal, conforme ilustrado na Figura 2, resume-se o transporte de CO_2 à $PaCO_2$, com níveis finamente regulados de normalidade entre 35 e 45 mmHg.

A elevação da $PaCO_2$ estimula a ventilação, o que aumenta sua eliminação pelos pulmões (Figura 3). Em algumas situações, a exemplo de pacientes com DPOC, esse mecanismo é menos eficaz. Conforme pormenorizado a seguir, situações de prejuízo à ventilação alveolar acarretam hipercapnia. A exalação adequada do CO_2 é essencial para manutenção do pH plasmático em níveis adequados – alterações agudas/crônicas da $PaCO_2$ ativam mecanismos de compensação.

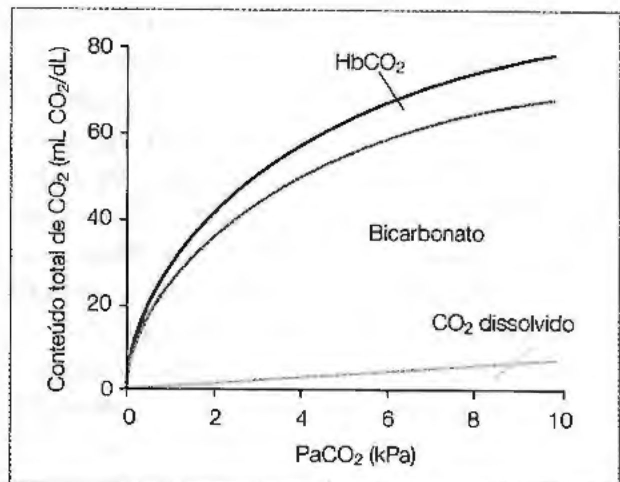


FIGURA 2 Relação linear entre $PaCO_2$ e conteúdo de CO_2.

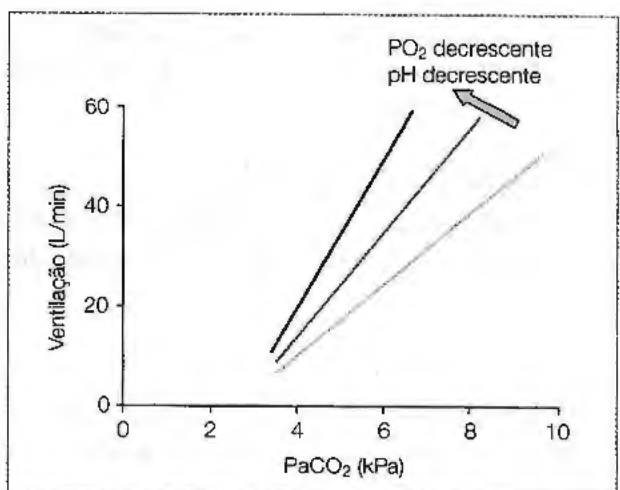


FIGURA 3 Efeito da $PaCO_2$ na ventilação e interação com acidose e hipoxemia.

EPIDEMIOLOGIA

Segundo estudos realizados no fim da década de 1990 em unidades de terapia intensiva na Europa sobre IRespA, a incidência constatada na Suécia, Dinamarca e Islândia foi de 77,6 a cada 100.000 pessoas e, na Alemanha, de 88,6 a cada 100.000. As taxas de mortalidade em 90 dias eram de aproximadamente 40%.

Nos Estados Unidos, o número de hospitalizações em virtude de IRespA aumentou de 1.007.549 em 2001 para 1.917.910 em 2009. Durante o mesmo período, observou-se uma diminuição da mortalidade, de 27,6% para 20,6%. As taxas de ventilação mecânica (não invasiva ou invasiva) mantiveram-se estáveis nesse período de 9 anos. No entanto, o uso da ventilação não invasiva aumentou de 4% para 10%. A mortalidade associada a IRespA é frequentemente relacionada ao estado geral de saúde e ao potencial desenvolvimento potencial de disfunção orgânica múltipla.

No Brasil, um estudo realizado em 12 UTIs do Hospital das Clínicas da FMUSP em 2011 revelou que dos 1.732 pacientes avaliados, 57% apresentaram IRespA. Dos 889 pacientes que foram admitidos sem IRespA, 141 (16%) desenvolveram essa síndrome na UTI. Os fatores de riscos independentes para o desenvolvimento de IRespA foram idade maior que 64 anos, período de tempo prolongado entre admissão hospitalar e transferência para UTI, cirurgia não programada ou outra condição clínica grave. Dos 984 pacientes que apresentaram IrespA, 475 (48%) evoluíram a óbito na UTI. Da análise, os fatores prognósticos independentes de evolução para óbito foram idade superior a 64 anos, tempo entre admissão hospitalar e transferência para UTI superior a 4 dias, instalação de IRespA já no ambiente da UTI, maior gravidade da doença da admissão na UTI (SAPS superior a 26) e histórico de neoplasia hematológica e SIDA.

AVALIAÇÃO DA OXIGENAÇÃO

Os principais mecanismos utilizados para a avaliação de oxigenação em pacientes críticos são listados a seguir.

Saturação de oxigênio ($SatO_2$)

A $SatO_2$ avalia a proporção de hemoglobina à qual há O_2 ligado. Pode ser mensurada tanto não invasivamente por oximetria de pulso (método mais comum), como invasivamente, por coleta de gasometria arterial.

Os valores considerados normais não são bem estabelecidos, assim como os limiares fidedignos para hipóxia tecidual. Porém, considera-se normal o valor de $SatO_2 > 95\%$ em repouso. Em pacientes com doenças pulmonares crônicas, como por exemplo DPOC avançada, o limiar pode ser menor ($SatO_2$ 88-92%).

Pressão parcial arterial de oxigênio (PaO_2)

A PaO_2 reflete a concentração de oxigênio dissolvido no plasma. É mensurada pela gasometria arterial. Os valores para normalidade também não são bem estabelecidos, porém admite-se $PaO_2 > 80$ mmHg como normal.

Gradiente alvéolo-arterial de oxigênio [G (A-a)]

O gradiente alvéolo-arterial é definido pela diferença entre a concentração de oxigênio alveolar (PAO_2) e a concentração de oxigênio arterial (PaO_2 – descrita acima).

$$G\ (A\text{-}a) = PAO_2 - PaO_2$$

A PAO_2 é calculada através da fórmula (equação do gás alveolar):

$$PAO_2 = (FiO_2 \times [Patm - P_{H2O}]) - (PaCO_2 \div R)$$

Considerando o paciente em ar ambiente (FiO_2 21%), pressão atmosférica no nível do mar de 1 atm (760 mmHg), condições normais de temperatura (P_{H2O} = 47 mmHg) e R = 0,8 (constante que representa o quociente respiratório ou relação entre produção de CO_2 e consumo de O_2), podemos simplificar a fórmula para:

$$G\ (A\text{-}a) = 150 - (PaCO_2 \times 1{,}25) - PaO_2$$

O G (A-a) se eleva com a idade, e pode ser estimado pela equação:

$$G\ (A\text{-}a)\ \text{esperado} = 2{,}5 + 0{,}21 \times \text{idade em anos}$$

Os valores exatos do G (A-a) podem variar conforme a fonte de suplementação de oxigênio, sendo que nesses casos valores em ar ambiente, ventilação mecânica e uso de máscara não reinalante (FiO_2 100%) são mais fidedignos. Em geral, assumimos que o G (A-a) é normal quando < 10 mmHg.

O gradiente alvéolo-arterial pode auxiliar na diferenciação da hipoxemia decorrente de hipoventilação alveolar difusa ou alterações de trocas gasosas por coudições pulmonares intrínsecas. Valores normais de G (A-a) na vigência de hipoxemia sugerem hipoventilação alveolar – por exemplo, uso de sedativos/opioides, doenças neuromusculares. Já valores superiores ao esperado sugerem alterações no processo de oxigenação, como efeito *shunt*, distúrbio V/Q e alterações na barreira de troca.

PaO_2/FiO_2

A relação PaO_2/FiO_2 é geralmente utilizada durante a ventilação mecânica invasiva. Os valores entre 300-500 mmHg são considerados normais. Desta forma, consideramos que o paciente apresenta algum distúrbio da troca gasosa no caso de valores < 300 mmHg; valores abaixo de 200 mmHg indicam hipoxemia grave.

CLASSIFICAÇÃO

Insuficiência respiratória tipo 1 ou hipoxêmica (PaO_2 < 60 mmHg)

Em geral, surge devido à incapacidade do organismo em oxigenar o sangue. Os dois principais mecanismos fisiopatológicos de hipoxemia em pacientes na UTI e na sala de emergência são distúrbio V/Q e *shunt* intrapulmonar.

- Distúrbio ventilação/perfusão (V/Q): em condições fisiológicas, a relação V/Q é heterogênea no parênquima pulmonar. A ventilação e a perfusão são maiores nas bases do que nos ápices pulmonares. A vasoconstrição hipóxica é um fenômeno fundamental para compensar distúrbios pulmonares que acarretam desbalanço da relação ventilação/perfusão. Em condições intraparenquimatosas cujos mecanismos compensatórios são insuficientes, há evolução com hipoxemia. Podem ocorrer duas situações – efeito *shunt* (alvéolos ventilados, mas não perfundidos) e efeito espaço morto (alvéolo perfundidos, mas não ventilados). Dessa forma, observa-se hipoxemia com elevação do gradiente A-a, que tende a ser corrigida facilmente com a administração de oxigênio suplementar.
- *Shunt* intra e extrapulmonar: trata-se de uma forma extrema de distúrbio ventilação/perfusão. No caso do *shunt* intrapulmonar, há um distúrbio grave da troca gasosa no qual o sangue perfunde o pulmão, porém não é oxigenado, uma vez que os alvéolos estão colapsados ou preenchidos por fluido ou material inflamatório. Fisiologicamente, o sangue proveniente das artérias pulmonares atinge o átrio esquerdo pelas veias pulmonares sem ser minimamente oxigenado, por isso a denominação *shunt* (desvio). A síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) é o protótipo do *shunt* intrapulmonar direita-esquerda.

Uma das formas de diferenciar as condições supracitadas é a administração de oxigênio em alto fluxo (100%). No distúrbio V/Q há correção da hipoxemia. Já no *shunt*, a taxa de correção da hipoxemia é menor, frequentemente ausente.

Outros mecanismos menos frequentes que podem cursar com hipoxemia são:

- Difusão de gases prejudicada por espessamento da membrana alvéolo-capilar: em repouso e em condições pulmonares fisiológicas, as concentrações de O_2 alveolar e capilar se equilibram no primeiro terço da extensão da área de hematose (considerando-se isoladamente uma unidade alveolar). Quando há espessamento da membrana, por exemplo na fibrose pulmonar, esse equilíbrio será mais tardio na superfície de troca e, em condições de esforço ou alto débito cardíaco, insuficiente. O resultado, caso muitas unidades alvéolo-capilares estejam envolvidas, é o aumento do G (A-a) e consequente hipoxemia induzida por esforço ou até em repouso em circunstâncias de extenso acometimento parenquimatoso.
- Hipoventilação alveolar (causa de IRespA tipo 2): em geral ocasionada por situações que levem a diminuição da ventilação ou expansibilidade da caixa torácica, como intoxicações por depressores do sistema nervoso central e redução da complacência da caixa torácica (cifoescoliose, queimadura elétrica torácica circunferencial, aumento do volume abdominal). Nessas ocasiões, o gradiente A-a é normal.
- Baixa pressão insipirada de oxigênio (PiO_2): ocorre em altas altitudes em condições fisiológicas. Vale ressaltar que em elevadas altitudes a fração de O_2 no ar atmosférico continua em 21%. Porém, uma vez que o ar é rarefeito, a pressão parcial de O_2 se reduz. Também pode ocorrer devido à diminuição ou interrupção de fornecimento de O_2 ao paciente – p. ex., término de O_2 no cilindro, desconexão do circuito de O_2 etc.

Vale lembrar que em pacientes com doença pulmonar crônica, a PaO_2 basal pode encontrar-se abaixo de 60 mmHg. Nesses pacientes, habitualmente se considera IRespA quando a PaO_2 se encontra 10% abaixo do valor basal.

IRespA tipo 2 ou hipercápnica ($PaCO_2$ > 50 mmHg e PaO_2 < 60 mmHg)

A hipercapnia é definida como uma elevação na pressão parcial de CO_2 ($PaCO_2$). Os níveis de CO_2 arterial são diretamente proporcionais à taxa de produção de CO_2 tecidual (VCO_2), e inversamente proporcionais à taxa de eliminação do CO_2 pelos alvéolos (ventilação alveolar).

A ventilação alveolar (Va) é definida pelo volume minuto expirado proveniente de áreas pulmonares perfundidas. Sendo assim, é determinada pelo volume minuto expirado (Ve) e a razão entre o espaço morto (Vd) e o volume corrente (Vt).

$$PaCO_2 = (k) \times VCO_{2/[VE}(1 - V_{D/VT})]$$

Dessa forma, a elevação da $PaCO_2$ pode resultar tanto do aumento da produção (p. ex., sepse, grandes queimados, febre) como da diminuição da excreção de CO_2 (Figura 5 e Tabela 1).

Salienta-se que o espaço morto é definido por áreas pulmonares que não realizam trocas gasosas, por serem ventiladas, mas não perfundidas. O espaço morto pode ser compreendido por:

- Anatômico: região localizada entre as vias aéreas superiores e os bronquíolos terminais, na qual o O_2 e o CO_2 não podem ser trocados.
- Alveolar: o espaço morto alveolar reflete áreas alveolares que são ventiladas, porém possuem sua perfusão diminuída ou ausente. Desta forma, o espaço morto alveolar é o inverso do *shunt* (áreas não ventiladas, porém perfundidas). O aumento do espaço morto alveolar é o principal mecanismo de hipercapnia em pacientes com doenças pulmonares (DPOC, fibrose intersticial, vasculites pulmonares).
- Fisiológico: é a combinação do espaço morto anatômico com o alveolar.

A redução do volume minuto alveolar é seguramente a principal causa de hipercapnia. Na prática clínica, DPOC é o protótipo de doença associada a aumento da $PaCO_2$. Observa-se que o problema é secundário a hipoventilação alveolar e não propriamente a redução do volume minuto. Os pacientes com exacerbação de DPOC assumem um padrão respiratório rápido e superficial, o que resulta no aumento da relação espaço morto fisiológico/volume corrente, problema originado pelo distúrbio V/Q característico desta condição. Assim, há aumento geral na ventilação minuto, porém redução na ventilação alveolar (hipoventilação relativa).

Do contrário, a redução do volume minuto é observada na depressão do centro respiratório me-

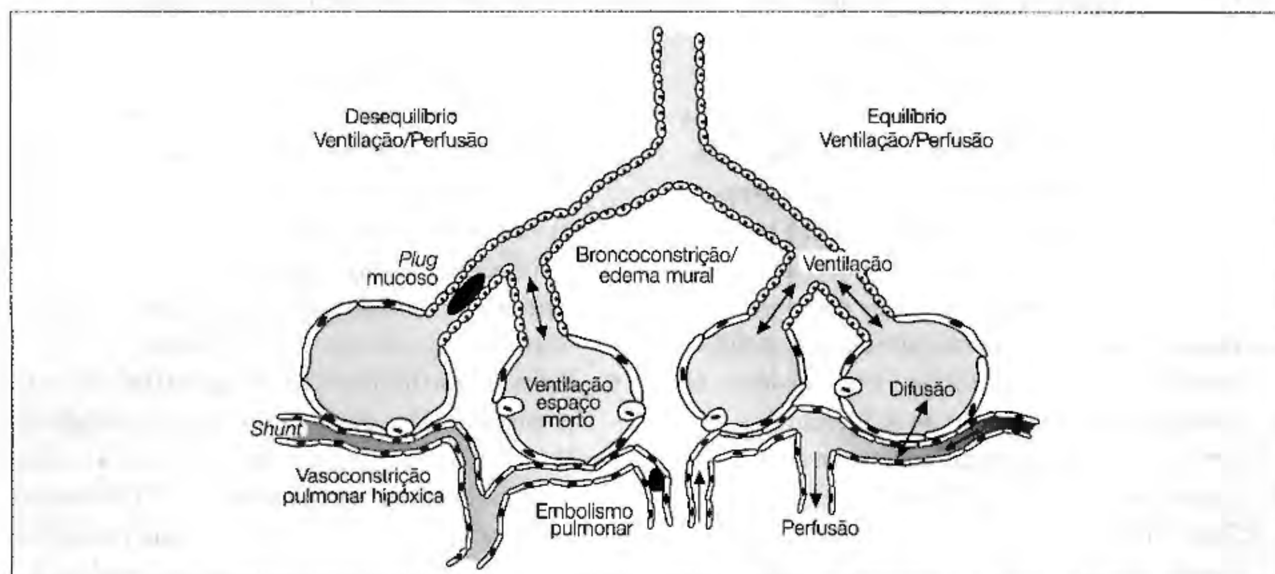


FIGURA 4 Representação esquemática da ventilação, difusão, perfusão e o mecanismo regulatório vasoconstrição hipóxica. Todas as formas de insuficiência respiratória aguda decorrem da falha de um ou mais destes processos e culminam em distúrbio V/Q ou nos seus extremos *shunt* ou espaço morto.

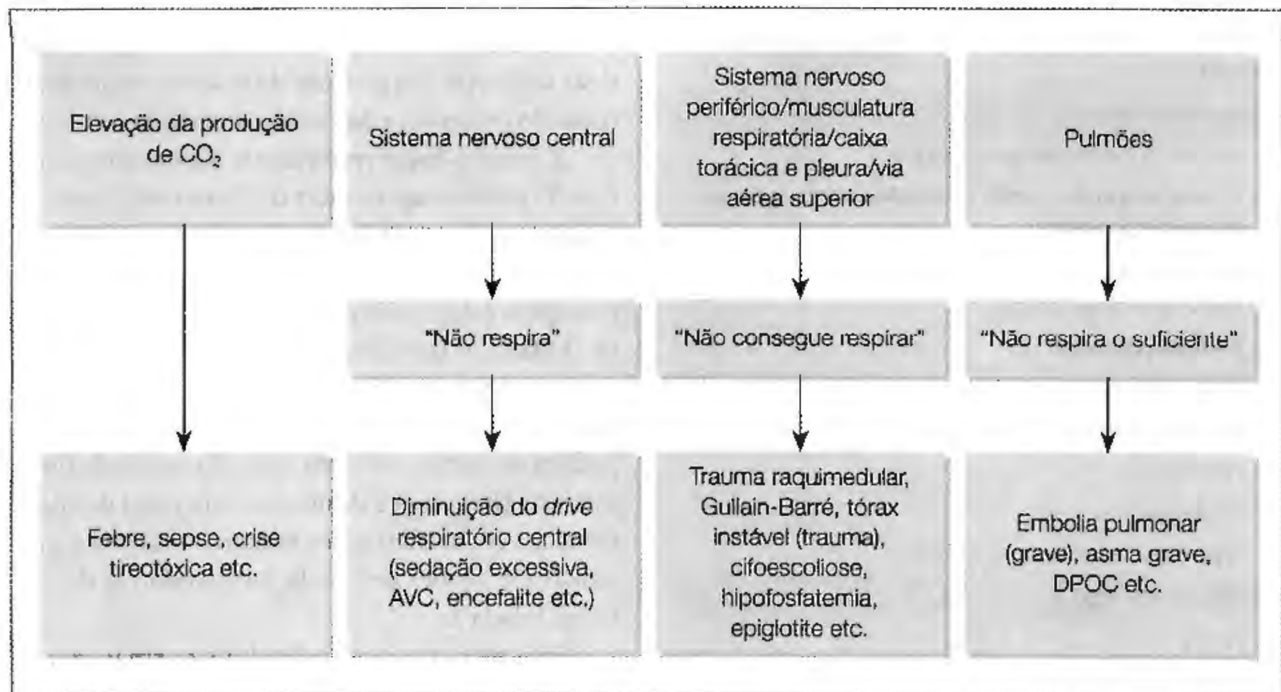


FIGURA 5 Etiologias e mecanismo de hipercapnia.
AVC: acidente vascular cerebral; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica.

dular secundário a drogas, obstrução de grandes vias aéreas, restrição aos pulmões ou à caixa torácica, fraqueza de musculatura respiratória, trauma craniano, hemorragia intracraniana.

Mista

Ocorre associação entre os dois tipos. Um exemplo são casos de pacientes com IRespA tipo I (hipoxêmica) que, na tentativa de compensação de hipoxemia, evoluem com fadiga da musculatura respiratória, evoluindo com hipercapnia importante. Vale ressaltar que isso ocorre em fase avançada da IRespA hipoxêmica.

ETIOLOGIAS

As principais etiologias da IRespA e o mecanismo associado estão resumidos na Tabela 1.

QUADRO CLÍNICO

Não é possível definir um valor determinado de hipoxemia que represente risco a todos os pacientes. Alguns com doença pulmonar crônica são previamente habituados a saturações tão baixas quanto 80%, embora outros já apresentem alterações clínicas quando discretamente hipoxêmicos. Alterações neurológicas são esperadas quando a PaO_2 cai rapidamente a níveis menores que 45 mmHg ($SatO_2$ aproximada de 80%), com possível perda de consciência abaixo de 30 mmHg.

Nos pacientes com insuficiência respiratória aguda, a taquipneia é a alteração no exame físico mais frequente (FR > 20 ipm), principalmente naqueles com IRespA hipoxêmica. Além disso, observam-se sinais de uso de musculatura acessória, como batimento de asa de nariz, tiragem intercostal, retração de fúrcula e, em casos mais graves, respiração paradoxal (fadiga da musculatura diafragmática); *gasping* não é considerado um padrão com incursões respiratórias adequadas e o paciente deverá ser manejado como parada respiratória. A despeito dessas considerações, é frequente que muitos pacientes hipoxêmicos apresentem-se ao departamento de emergência apenas com sintomas inespecíficos, como agitação ou confusão, sem desconforto respiratório evidente. Autores demonstraram que alterações de frequência cardíaca, frequência respiratória e pressão arterial não são indicadores fidedignos de hipoxemia em níveis tão baixos de $SatO_2$ quanto 70%. Sugere-se, pois, que essas alterações de sinais vitais possam ser secundárias à condição causadora da IRespA do que propriamente à hipoxemia.

Outro achado que pode ocorrer é a cianose. A cianose central ocorre quando os níveis séricos de desoxi-hemoglobina são superiores a 4 g/dL – é um sinal tardio de hipoxemia. Em pacientes com anemia, a cianose pode ocorrer de forma ainda mais tardia. Uma gama variada de achados clínicos é dependen-

TABELA 1 Etiologias da insuficiência respiratória aguda

Hipoxêmica (tipo 1)
▪ Infecções (bactérias, vírus, fungos)
▪ Edema agudo de pulmão cardiogênico (elevação da pressão hidrostática)
▪ Edema agudo de pulmão não cardiogênico
▪ Lesão pulmonar/SDRA
▪ Embolia pulmonar
▪ Atelectasia
▪ Fibrose pulmonar/intersticiopatias
▪ Hemoptise
▪ Neoplasias
▪ Traumáticas: contusão pulmonar
Hipercápnica (tipo 2)
▪ Asma
▪ Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)
▪ Medicações depressoras do SNC: opioidas, barbitúricos, benzodiazepínicos
▪ Doenças neuromusculares: Guillain-Barré, *miastenia gravis*, distrofia muscular, esclerose lateral amiotrófica
▪ Transtornos do SNC: neoplasias, infecções, trauma, AVC, elevação da pressão intracraniana
▪ Metabólicos: hipoglicemia, hipercalcemia, hipernatremia, hiponatremia
▪ Síndrome hipoventilação da obesidade
Mista
▪ Deformidades da caixa torácica (p. ex., cifoescoliose) com infecção pulmonar
▪ Exacerbação DPOC/asma grave
▪ Politrauma (traumatismo cranioencefálico + trauma torácico)
▪ IRespA evoluindo com fadiga muscular
▪ Intoxicação por droga depressora do SNC e broncoaspiração
Outras
▪ Obstrução/lesão de vias aéreas superiores
- Infecções – laringites/epiglotite
- Trauma
▪ Distúbios tórax/pleura/pele
- Esclorodermia
- Pneumotórax/derrame pleural
- Queimadura elétrica torácica circunferencial
▪ Choque
- Hipovolêmico
- Hemorrágico

AVC: acidente vascular cerebral; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; IRespA: insuficiência respiratória aguda; SDRA: síndrome do desconforto respiratório agudo; SNC: sistema nervoso central.

te da gravidade da hipóxia tecidual e suas respectivas disfunções orgânicas, da acidose respiratória (quando presente) e da causa primária da condição.

A insuficiência respiratória hipercápnica (do tipo 2) pode se apresentar de forma mais sutil. A taquipneia frequentemente é menos proeminente, caso presente. Vale ressaltar que se a causa da hipercapnia é depressão respiratória por acometimento central ou por drogas depressoras do SNC, o paciente invariavelmente estará eupneico ou bradipneico, nunca taquipneico. Os sinais precoces podem ser sutis e incluem agitação, fala indistinta, asterixis (*flapping*) e diminuição do nível de consciência. As manifestações variam conforme a gravidade e a rapidez de instalação – conforme descrito na Tabela 2.

Vale ressaltar que indivíduos normais geralmente não apresentam rebaixamento do nível de consciência com níveis de $PaCO_2$ < 75-80 mmHg; enquanto pacientes com hipercapnia crônica não costumam apresentar sintomas com níveis de $PaCO_2$ < 90-100 mmHg.

Outros sinais podem ser observados, como sibilância (sugerindo broncoespasmo – asma ou DPOC), crepitações (sugerindo preenchimento alveolar – consolidações ou edema agudo pulmão) ou ainda diminuição do murmúrio vesicular (sugerindo pneumotórax, derrames pleurais).

EXAMES COMPLEMENTARES

Eletrocardiograma

O eletrocardiograma é fundamental na avaliação do paciente crítico. Pode auxiliar na averiguação de doenças cardiológicas – sinais que sugiram cardiopatia podem estar presentes em pacientes com edema agudo de pulmão cardiogênico, síndrome coronariana aguda; sinais de isquemia ou infarto levando a insuficiência respiratória – p. ex., choque cardiogênico; sinais indiretos que podem auxiliar

TABELA 2 Manifestações clínicas da hipercapnia

Gravidade e instalação	Manifestações
Leve a moderada ou de instalação lenta	Ansiedade, cefaleia, sonolência, dispneia leve
Instalação rápida	*Delirium*, paranoia, rebaixamento do nível de consciência, confusão, coma
Grave	Mioclonia, asterix, convulsão, papiledema

no diagnóstico etiológico da IRespA – como padrão S1Q3T3, bloqueio de ramo direto em pacientes com suspeita de tromboembolismo pulmonar; taquicardia atrial multifocal em pacientes com DPOC etc.

Raio X de tórax

O raio X de tórax auxilia na identificação etiológica. Devido à sua praticidade e disponibilidade, pode ser realizado no leito na sala de emergência, assim que se tenha garantido a estabilização inicial.

As alterações no raio X de tórax podem demonstrar a causa (infiltrados bilaterais, consolidações, sinais de bronquiectasias, contusão pulmonar), assim como possíveis complicações associadas (pneumotórax, derrame pleural, hemotórax).

D-dímero

Em pacientes com suspeita de embolia pulmonar de baixo risco (escore Wells modificado ≤ 4), o D-dímero pode auxiliar na exclusão de embolia pulmonar como etiologia da insuficiência respiratória. Além disso, o pode auxiliar no diagnóstico diferencial de dores torácicas que podem vir associadas a quadros de insuficiência respiratória. Em pacientes com suspeita de dissecção aguda de aorta, com ADD-RS (*Aortic Dissection Detection Risk Score*) ≤ 1 e com D-dímero < 500 ng/mL, podemos excluir dissecção de aorta como etiologia.

Gasometria arterial

A gasometria arterial é essencial na avaliação do paciente com IRespA. Conforme descrito, a gasometria arterial permite classificar a IRespA em tipo 1 e tipo 2, além de poder avaliar a gravidade da hipoxemia. Devemos ressaltar que nos pacientes que de fato necessitem de O_2 suplementar não é recomendável interrompê-lo para a coleta da gasometria arterial em ar ambiente. Relação PaO_2/FiO_2 < 200 mmHg denota hipoxemia grave.

A gasometria arterial ainda auxilia a distinguir se a IRespA tipo 2 é aguda, crônica ou crônica agudizada. Na acidose respiratória crônica compensada, a $PaCO_2$ está acima do limite (45 mmHg), porém o pH é normal ou próximo ao normal (pH 7,33-7,35) – secundária compensação renal. Já em pacientes com acidose respiratória aguda ou crônica agudizada, a $PaCO_2$ está acima do limite (45 mmHg), acompanhada por acidemia (pH < 7,35). Em pacientes com acidose respiratória crônica agudizada, o pH é inferior ao predito.

TABELA 3 Distinção entre hipercapnia aguda e crônica

Tempo de instalação	Gasometria arterial
Aguda ou crônica agudizada	$PaCO_2$ > 45 mmHg e pH < 7,35*
Crônica	$PaCO_2$ > 45 mmHg e pH próximo do limite inferior da normalidade (7,33-7,35)

* Nos casos crônicos agudizados, o pH é superior ao predito.

A gasometria arterial permite realizar o cálculo do G (A-a). Em pacientes com $PaCO_2$ elevada (> 45 mmHg) e um gradiente A-a dentro da normalidade, há alta suspeição de hipoventilação global. Naqueles com G (A-a) alto e $PaCO_2$ elevada, sugere-se a presença de doença pulmonar intrínseca que possa contribuir para a IRespA.

Tomografia (TC) de tórax

A TC de tórax pode apresentar sinais que auxiliem na identificação da etiologia da IRespA, assim como edema agudo de pulmão, doença pulmonar crônica (intersticiopatia, DPOC, bronquiectasias), pneumotórax etc. Salienta-se que a estabilidade clínica deve ser levada em consideração para eventual transporte à sala de tomografia.

Em pacientes com alta probabilidade pré-teste para tromboembolismo pulmonar (TEP), ou baixa probabilidade com D-Dímero > 500 ng/mL (ver capítulo específico), a angiotomografia de tórax pode evidenciar falhas de enchimento da artéria pulmonar e seus ramos, diagnosticando ou excluindo TEP.

Cintilografia ventilação/perfusão

A cintilografia V/Q pode auxiliar no diagnóstico de TEP em pacientes que não possam utilizar contraste devido à disfunção renal ou alergia.

Capnografia

A capnografia mensura o CO_2 expirado ($EtCO_2$). Fisiologicamente, o $EtCO_2$ é um pouco mais baixo que a $PaCO_2$ arterial (até 6 mmHg) devido ao espaço morto fisiológico. É intuitivo perceber que um alargamento no gradiente entre $PaCO_2$ e $EtCO_2$ é resultado de aumento no espaço morto. Em geral, essa monitorização é utilizada em pacientes submetidos a intubação orotraqueal. A capnografia é a melhor ferramenta para se confirmar posicionamento de cânula orotraqueal na via aérea e se excluir

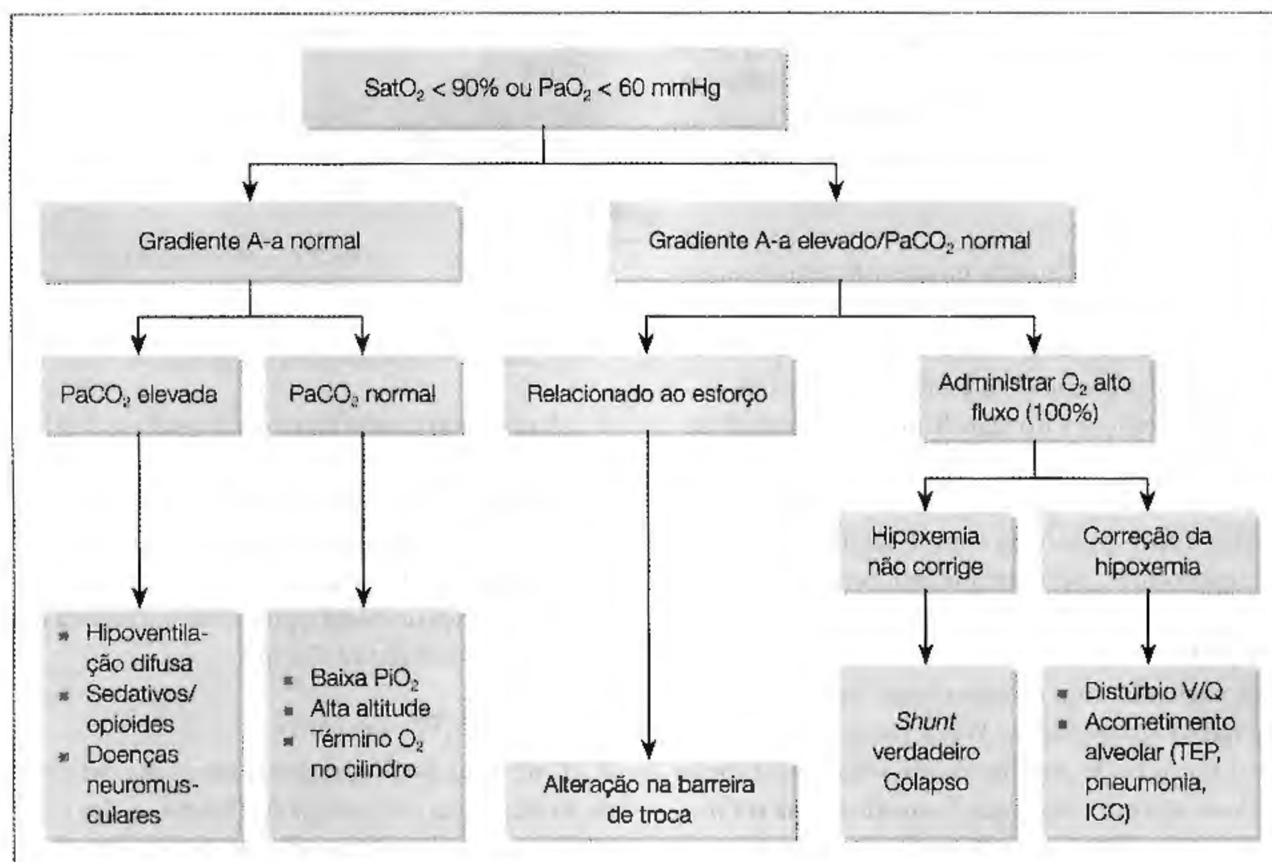


FIGURA 6 Investigação dos mecanimos causadores de insuficiência respiratória aguda.
DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; TEP: tromboembolismo pulmonar.

intubação esofágica. Em pacientes em parada cardiorrespiratória, auxilia na avaliação da eficácia das compressões torácicas e retorno à circulação espontânea (ver capítulo específico).

Ultrassonografia de tórax

A ultrassonografia pulmonar tem ganhado papel de destaque na avaliação inicial do paciente com IRespA.

Com o intuito de se reduzir o tempo necessário para o diagnóstico etiológico, utiliza-se o protocolo BLUE (*Bedside Lung Ultrasound in Emergency*), uma ferramenta rápida, com duração de execução estimada menor que 3 minutos, a ser realizada logo após o exame clínico.

O referido protocolo, por meio de um fluxograma que inclui diferentes perfis ultrassonográficos, apresenta acurácia geral de 90,5% no diagnóstico das condições mais frequentes relacionadas à IRespA (edema pulmonar, TEP, pneumonia, pneumotórax e DPOC e asma exacerbada).

Como realizá-lo-lo?

1. Posicionar o transdutor nos pontos conforme orientado na figura abaixo:
   - Ponto superior – meio da mão superior.
   - Ponto inferior – meio da mão inferior.
   - Ponto PLAPS (*posterolateral alveolar or pleural syndromes*) – intersecção entre uma linha horizontal no nível do ponto inferior e uma linha vertical na linha axilar posterior.
2. Após a avaliação de cada ponto, seguir o fluxograma baseado nos perfis ultrassonográficos encontrados (Tabela 4).

TRATAMENTO

O tratamento da insuficiência respiratória visa à manutenção fisiológica do sistema respiratório, ou seja, prover oxigenação suficiente aos tecidos e a remoção do CO_2 de forma adequada, até que a causa básica que levou à IRespA seja controlada. Assim, a definição do fator etiológico é de suma importância, visto que as medidas de suporte auxiliam como ponte até o tratamento definitivo.

De forma sistemática, o ABCDE (*Airway/Breathing/Circulation/Disability/Exposure*) é a primeira etapa na avaliação do paciente com insuficiência respiratória aguda.

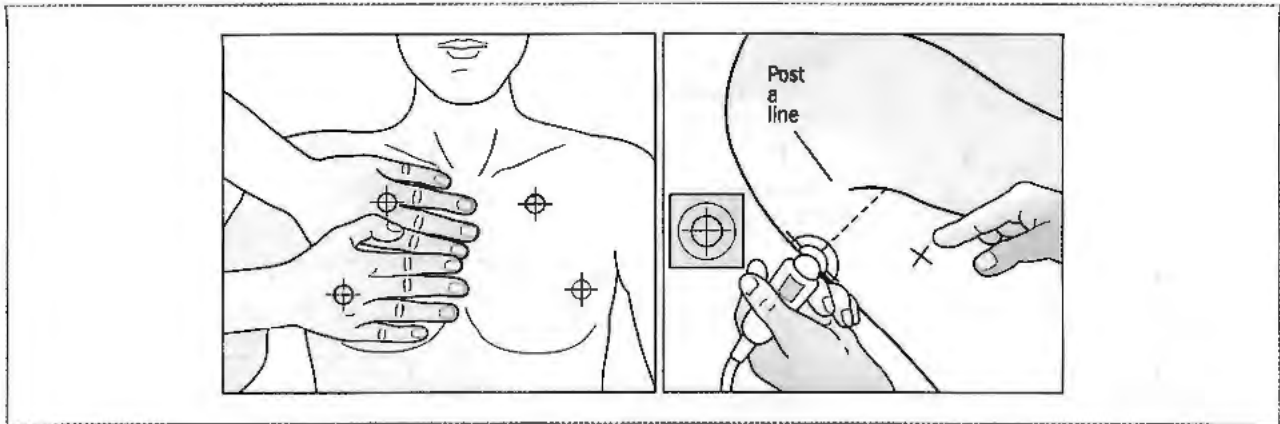


FIGURA 7

TABELA 4 Perfis ultrassonográficos

Perfil A	Predomínio de linhas A (semicírculos hiperecogênicos imóveis que aparecem em intervalos regulares no mesmo sentido da linha pleural), associado a sinal do deslizamento pleural
Perfil A'	Perfil A, porém sem sinal do deslizamento
Perfil B	Predomínio de linhas B (artefatos verticais hiperecogênicos que se movem em sincronia com o ciclo respiratório, pelo menos três por espaço intercostal) associado a sinal do deslizamento
Perfil B'	Perfil B, porém sem sinal do deslizamento
Perfil A/B	Achados assimétricos entre os hemitóraces (perfil A de um lado, B em outro)
Perfil C	Consolidação (estrutura de tecido – hepatização – contendo pontos hiperecogênicos compatíveis com broncograma aéreo)
Perfil A-V-PLAPS	Combinação do perfil A anteriormente com o achado de consolidação ou derrame pleural no ponto PLAPS
Deslizamento pleural (*lung sliding*)	Movimento regular da linha pleural (descrito como cintilância ou brilho) em ciclos regulares acompanhando cada movimento respiratório

PLAPS: *posterolateral alveolar or pleural syndromes*.

- *Airway* (vias aéreas): assegurar que a via aérea está pérvia é o primeiro passo. Caso a avaliação inicial demonstre via aérea obstruída, devemos desobstruí-la para permitir a ventilação de forma adequada. Em casos de obstrução alta, a laringoscopia ou broncoscopia podem ser necessárias para a remoção do corpo estranho. Em pacientes com obstruções glóticas ou infraglóticas, a realização de cricotireoidostomia ou traqueostomia de emergência pode ser necessária.

Nos pacientes que apresentem via aérea pérvia, a avaliação da respiração será o próximo passo:

- *Breathing* (respiração): os pacientes que apresentam via aérea pérvia, porém sem respiração espontânea e/ou com rápida deterioração clínica, comprometimento orgânico e/ou ausência de reflexo faríngeo/proteção de via aérea, devem ser prontamente submetidos a intubação orotraqueal.

Naqueles que apresentam vias aéreas pérvias e possuem respiração espontânea, a suplementação de oxigênio em pacientes hipoxêmicos objetivando correção da oxigenação de forma adequada até a intervenção na causa básica será a próxima etapa do tratamento. A oxigenação pode ser reavaliada acuradamente por meio da oximetria de pulso e da gasometria arterial.

Caso a $SatO_2$ seja maior que 94%, não há indicação de suplementação de O_2. Em uma metanálise publicada em 2018 no *Lancet* (IOTA), foram analisados 25 estudos clínicos randomizados, comparando estratégia liberal de uso de O_2 (saturação média 94-99%) e conservadora (até 94%) em um total de 16.000 pacientes. O grupo submetido a estratégia liberal apresentou maior mortalidade intra-hospitalar (risco relativo 1,21), em 30 dias (RR 1.14), sem melhora em outros desfechos.

Já em pacientes em risco de hipercapnia, a saturação de O_2 alvo é de 88-92%, pois há risco de depressão respiratória secundária a elevações agudas

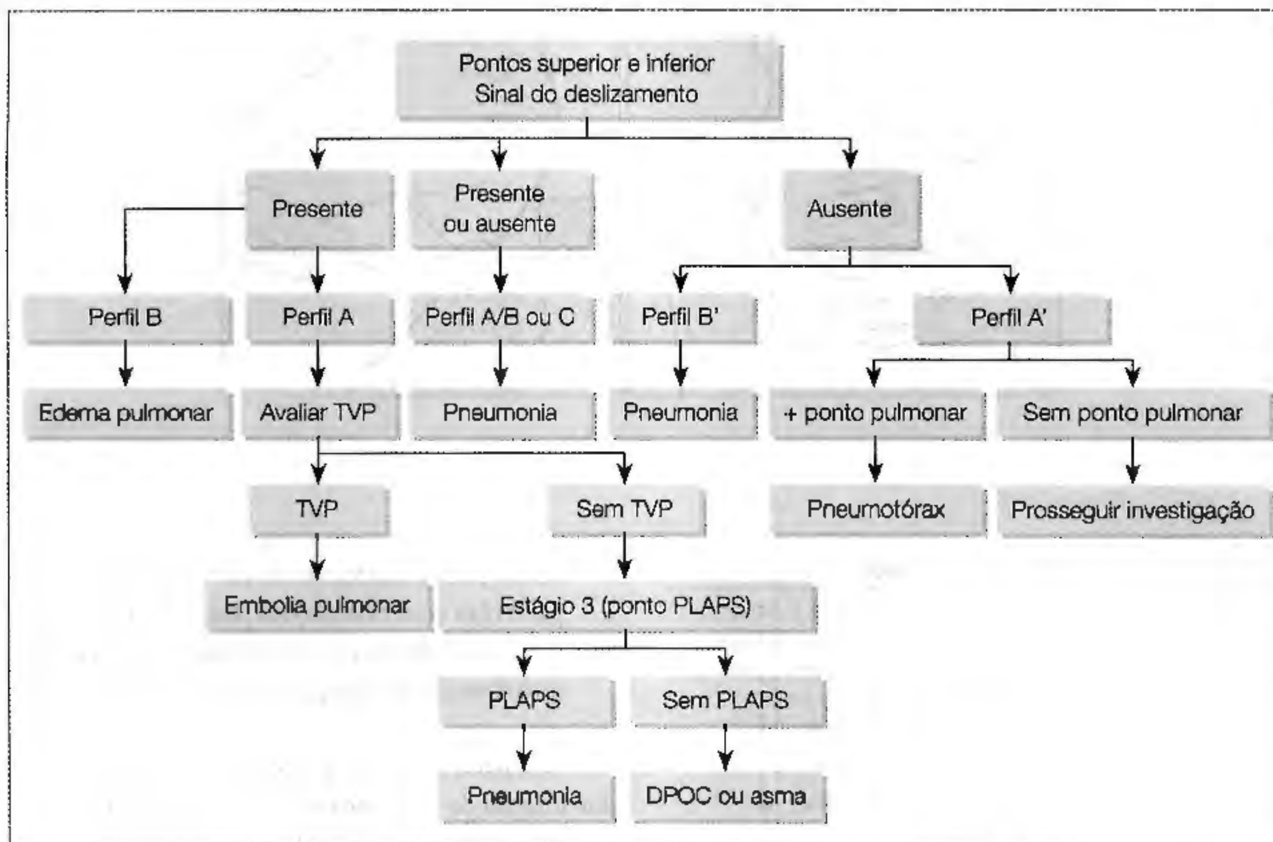


FIGURA 8 DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; TVP: trombose venosa profunda.

na PaO_2. Classicamente, essa alteração foi associada à supressão do *drive* hipóxico, porém entende-se que ela é responsável por uma pequena contribuição na hipercapnia induzida por hiperoxia. Embora os mecanismos fisiológicos dessa condição permaneçam controversos, seu grande fator determinante é a reversão do mecanismo regulatório da vasoconstrição hipóxica e a consequente piora da relação V/Q já previamente comprometida. Outras alterações incriminadas são o efeito Haldane, atelectasias de absorção, elevada densidade e viscosidade do O_2 comparado ao ar atmosférico e o mecanismo de reinalação associado a máscaras faciais com baixos fluxos. As subpopulações sob maior risco dessa iatrogenia são os pacientes com DPOC moderada a grave, deformidades da caixa torácica ou da coluna vertebral (cifoescoliose), doença neuromuscular, obesidade mórbida, bronquiectasias e fibrose cística.

O suporte de O_2 pode ser fornecido por diversas interfaces. Para a escolha do método, leva-se em consideração a concentração e o fluxo de O_2 a fim de se manter a oxigenação adequada, além da tolerância do paciente e da restrição que o dispositivo impõe a ele. Não há evidências robustas que demonstrem superioridade de um método em relação a outro.

INTERFACES DE SUPORTE O_2

- Cateter nasal de O_2 (CN O_2): utiliza baixos fluxos e baixa concentração de O_2. Utiliza fluxos de 0,5-6 L/min, sendo que aumentos de 1 L/min tendem a elevar a FiO_2 em 3 a 4% – p. ex., 3 L/min FiO_2 de 30 a 34%. A elevação do fluxo acima desses limites não eleva significativamente a FiO_2 e potencialmente traz desconforto ao paciente. O CN O_2 é utilizado para casos sem necessidade de altos fluxos de oxigênio, como IRespA sem *shunt* ou para pacientes com doenças pulmonares crônicas que necessitem de baixa FiO_2.
- Máscara de Venturi: pode fornecer concentrações variáveis e tituláveis de O_2. Utilizam-se fluxos de O_2 moderados. Além disso, proporciona mistura entre o O_2 e o ar ambiente, propiciando níveis precisos de FiO_2 – de 24 a 50% de FiO_2. As máscaras de Venturi possuem indicação na suplementação de O_2 quando se necessita titular de forma adequada a FiO_2.
- Máscara facial com reservatório: pode propiciar alto fluxo e alta concentração de O_2 (FiO_2 90-100%). Devido à capacidade de fornecer alta concentração de O_2, tem como principais indi-

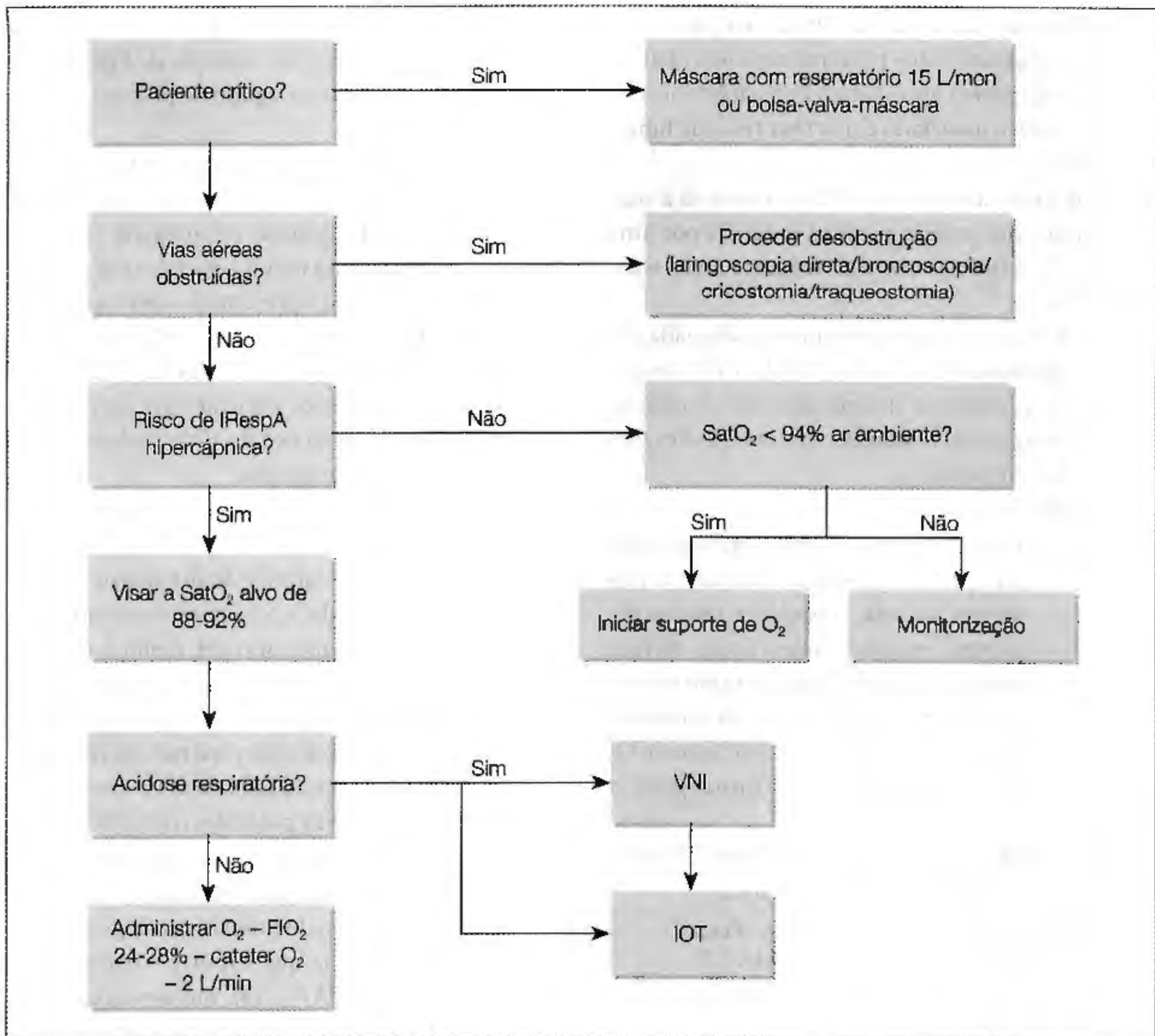


FIGURA 9 IOT: intubação orotraqueal; IRespA: insuficiência respiratória aguda; VNI: ventilação não invasiva.

cações IRespA hipoxêmicas graves (SDRA, pneumonia grave).

- Dispositivo bolsa-máscara-válvula: propicia alto fluxo e alta concentração de O_2. O fluxo de oxigênio deve ser utilizado a 15 L/min. Além de propiciar alta concentração de O_2, em casos de parada respiratória, pode ser utilizada para prover ventilações.
- Cânula nasal de alto fluxo: permite o fornecimento de O_2 aquecido e umidificado através de dispositivos especiais. Em adultos, permite a administração de fluxos até 60 L/min, gerando uma pequena pressão positiva nas vias aéreas superiores; a FiO_2 ofertada pode ser regulada conforme a titulação de O_2. Pode apresentar melhor tolerância e conforto pelos pacientes em comparação com dispositivos de VNI. O maior estudo randomizado, multicêntrico, publicado em 2015 no *New England Journal of Medicine*, incluiu 310 pacientes com IRespA hipoxêmica e comparou cânula nasal de alto fluxo × VNI × suporte convencional de O_2 – não houve diferença estatística na taxa de intubação (desfecho primário), porém demonstrou-se menor mortalidade após 90 dias nos pacientes do grupo de O_2 de alto fluxo. Outra metanálise publicada no *Chest* em 2017 analisou 18 *trials* com um total de 3.881 pacientes com IRespA hipoxêmica, avaliando O_2 alto fluxo por cânula nasal, VNI e O_2 convencional – a análise demonstrou menor taxa de intubação no grupo de O_2 alto fluxo comparado com O_2 convencional, porém não demonstrou diferença estatística comparado a VNI; na análise sobre mortalidade e duração de internação, não se demonstrou benefício/diferença estatística.

De forma geral, o O_2 de alto fluxo parece ser uma alternativa aos pacientes que necessitam de VNI, porém apresentam baixa tolerância ao dispositivo associado e não têm risco de hipercapnia.

- Ventilação não invasiva (VNI): refere-se à ventilação com pressão positiva mediada por uma interface (nasal, oronasal, máscara facial e capacete).
  - Indicações: é uma ferramenta adequada nas condições descritas na Tabela 5, obviamente na ausência de indicação de intubação orotraqueal imediata e de contraindicações à sua instituição.
  - Modos:
    - CPAP (*continuous airway pressure*): oferece pressão positiva contínua nas vias aéreas, ou seja, o paciente respira espontaneamente e a ventilação oferece uma pressão contínua durante todo o ciclo respiratório. Apresenta capacidade de oferecer alta concentração de O_2 e altos fluxos de O_2. De forma geral, o CPAP é utilizado para pacientes que necessitam de correção de hipoxemia, como edema agudo de pulmão cardiogênico.
    - BiPAP (*bilevel positive airway pressure*): oferece tanto pressão inspiratória (IPAP) quanto expiratória (EPAP). Apresenta maior benefício em pacientes que se apresentam com hipoventilação, como exemplo, DPOC exacerbado, nos quais não se indica CPAP.
- Benefícios: dentre os pacientes que apresentam maior benefício ao uso da VNI, podemos destacar os seguintes grupos:
  - O DPOC exacerbado com acidose respiratória (pH < 7,3 e $PaCO_2$ > 45 mmHg). Não há um limite inferior do pH abaixo do qual a utilização da VNI é contraindicada; porém, quanto menor o pH, maior o risco de falha da VNI e tais pacientes devem ser observados de maneira mais rigorosa. Fortes evidências apontam para redução de mortalidade, necessidade de IOT e tempo de internação. Em pacientes com DPOC exacerbado e ausência de acidose, a VNI não apresenta benefícios tão claros.
  - Edema agudo de pulmão cardiogênico. Há boa evidência que suporte o uso de VNI (CPAP e BiPAP), com menor necessidade de IOT e otimização dos parâmetros ventilatórios, muito embora o benefício em termos de mortalidade permaneça alvo de controvérsia.
  - Pacientes imunossuprimidos em IRespA tipo 1. Neste grupo, estudos sugerem que a utilização de VNI em pacientes com IRespA leve a moderada é potencialmente benéfica, pois a incidência de pneumonia associada à ventilação e outras infecções nosocomiais após IOT é elevada. A evidência deste achado, contudo, é alvo de controvérsias. Um ensaio clínico multicêntrico randomizado publicado em 2016, com 374 pacientes imunossuprimidos, não demonstrou benefícios da utilização da VNI precocemente.
  - Prevenção de falência respiratória pós-extubação em pacientes de alto risco. Pacientes considerados de alto risco são aqueles com mais de 65 anos, com APACHE II >

TABELA 5 Edema agudo de pulmão cardiogênico

■ Insuficiência respiratória aguda hipoxêmica
■ Exacerbação de DPOC associada com IRespA hipercápnica ($PaCO_2$ > 45 mmHg e pH < 7,3)

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; IRespA: insuficiência respiratória aguda.

TABELA 6 Contraindicações

■ Qualquer condição que indique intubação orotraqueal imediata
■ Incapacidade de cooperar, proteger vias aéreas ou manejar secreções
■ Rebaixamento do nível de consciência (GCS < 10) – considerar *trial* em paciente com encefalopatia hipercápnica*
■ Cirurgia facial ou neurológica, trauma ou deformidade facial
■ Obstrução de via aérea superior
■ Instabilidade hemodinâmica ou arritmia cardíaca instável
■ Hemorragia digestiva alta

* Nestes pacientes, pode-se realizar tentativa de VNI (BiPAP). Monitorização e reavaliação constantes são estritamente necessárias. A melhora da encefalopatia costuma surgir entre 1-2 horas, e pacientes que piorem seu *status* inicial ou simplesmente não melhorem devem ser prontamente intubados. BiPAP: *bilevel positive airway pressure*; GSC: escala de coma de Glasgow; VNI: ventilação não invasiva.

12 no dia da extubação, insuficiência cardíaca ou doença pulmonar crônica.

- Complicações: a VNI é uma estratégia segura. As complicações decorrentes da ventilação com pressão positiva (barotrauma, pneumotórax, instabilidade hemodinâmica) são mais frequentes nos pacientes que são submetidos a ventilação invasiva. As demais complicações estão relacionadas à utilização da máscara apertada, como lesões de pele, irritação ocular, dor nos seios da face; além destas, distensão gástrica pode ocorrer caso sejam utilizadas pressões inspiratórias mais elevadas.
- Instalando VNI: ao escolher a VNI como suporte ventilatório, deve-se assegurar que o paciente se inclui no grupo beneficiado por esse tratamento, que não apresenta contraindicações e que não houve piora clínica que indique intubação imediata. Após a escolha do método, orienta-se adequadamente o paciente, caso não haja confusão mental ou alterações neurológicas. Em seguida, escolhe-se a interface que melhor se adapta a ele. Devemos iniciar com baixas pressões para a melhor tolerância e menor assincronia; pressão inicial inspiratória de 8-12 cmH_2O e expiratória de 3-5 cmH_2O são mais bem toleradas.

A elevação da pressão inspiratória (10-20 cmH_2O) deve levar em consideração a tolerância do paciente, alívio da sensação de dispneia, diminuição da frequência respiratória e análise do volume corrente, assim como a sincronia entre paciente e ventilador. Atentar para os parâmetros de ventilação protetora. É fisiologicamente coerente que a ventilação não invasiva também se associe a lesão induzida por ventilação, assim como a forma invasiva de suporte, embora o tema seja muito menos estudado.

Ajustar a FiO_2 para se obter a oxigenação necessária – em geral $SatO_2 > 90\%$ (absoluto cuidado em pacientes com doença pulmonar crônica).

A reavaliação deve ser constante. Observar o padrão respiratório e o nível de consciência, monitorizar a oximetria de pulso e coletar de gasometria arterial de controle (1-2 horas após início da VNI ou conforme julgamento clínico) é absolutamente recomendável. Em pacientes com acidose respiratória, a melhora do pH e da $PaCO_2$ são fortes pressupostos de sucesso da VNI.

No caso de piora do quadro respiratório, instabilidade hemodinâmica, rebaixamento do nível de consciência, agitação, inabilidade de proteger vias aérea, dessaturação ou piora gasométrica, interpreta-se como falência do uso da VNI e procede-se, pois, a intubação imediatamente.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Beasley R, McNaughton A, Robinson G. New look at the oxyhaemoglobin dissociation curve. Lancet. 2006;367:1124-6.
2. Bouhemad B, Zhang M, Lu Q, Rouby JJ. Clinical review: Bedside lung ultrasound in critical care practice. Crit Care. 2007;11(1):205.
3. Broaddus VC, et al. Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine. 6. ed. Canada: Saunders; 2015. p. 1740-60.
4. Burri E, Potocki M, Drexler B, et al. Value of arterial blood gas analysis in patients with acute dyspnea: an observational study. Crit Care. 2011;15:R145.
5. Chu DK, Kim LH, Young PJ, et al. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. Lancet. Apr 2018;391.
6. Cutaia M, Rounds S. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. Physiologic significance, mechanism, and clinical relevance. Chest. 1990;97:706-18.
7. Davidson AC, Banham S, Elliott M, et al. BTS/ICS guideline for the ventilatory management of acute hypercapnic respiratory failure in adults. Thorax. 2016;71(Suppl 2):ii1.
8. Feller-Kopman DJ. The evaluation, diagnosis, and treatment of the adult patient with acute hypercapnic respiratory failure. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 20 maio 2018.
9. Frat JP, Ragot S, Girault C, et al. Effect of non-invasive oxygenation strategies in immunocompromised patients with severe acute respiratory failure: post-hoc analysis of a randomized trial. Lancet Respir Med. 2016;4:646-52.
10. Frat JP, Thille AW, Mercat A, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. N Engl J Med. 2015;372:2185-96.
11. Lemiale V, Mokart D, Resche-Rigon M, et al.; Group de Recherche em Réanimation Respiratoire du patient d'Onco-Hématologie (GRRR-OH). Effect of noninvasive ventilation vs oxygen therapy on mortality among immunocompromised patients with acute respiratory failure: a randomized clinical trial. JAMA. 2015;314:1711-9.
12. Levin KP, Hanusa BH, Rotondi A, et al. Arterial blood gas and pulse oximetry in initial management of patients with community-acquired pneumonia. J Gen Intern Med. 2001;16:590-8.

13. Lewandowski K, Metz J, Deutschmann C, et al. Incidence, severity, and mortality of acute respiratory failure in Berlin, Germany. Am J Respir Crit Care Med. 1995;151:1121-5.
14. Lichtenstein DA, Mezière GA. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: the BLUE protocol. Chest. 2008;134:117-25.
15. Luhr OR, Antonsen K, Karlsson M, et al; the ARF Study Group. Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. Am J Respir Crit Care Med. 1999;159:1849-61.
16. O'Driscoll BR, Howard LS, Earis J, et al. BTS guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. Thorax. 2017;72:ii1.
17. Smith GB, Prytherch DR, Watson D, et al. S(p)O(2) values in acute medical admissions breathing air – implications for the British Thoracic Society guideline for emergency oxygen use in adult patients? Resuscitation. 2012;83:1201-5.
18. Stefan MS, Shieh MS, Pekow PS, et al. Epidemiology and outcomes of acute respiratory failure in the United States, 2001 to 2009: a national survey. J Hosp Med. 2013;8:76-82.
19. Stratton SJ, Roberts CM, Miller K. BMJ – Best Practice – Acute Respiratory Failure. Last Updated Dec. 2017.
20. Theodore AC. Oxygenation and mechanisms od hypoxemia. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 20 maio 2018.
21. Thrush DN, Downs JB, Hodges M, et al. Does significant arterial hypoxemia alter vital signs? J Clin Anesth. 1997;9:355-7.
22. Woller SC, Stevens SM, Adams DM, et al. Assessment of the safety and efficiency of using na age-adjusted D-dimer threshold to exclude suspected pulmonary embolism. Chest. 2014;146:1444-51.

6

Ventilação mecânica na emergência

Lucas Oliveira Marino
Patrick Aureo Lacerda de Almeida Pinto
Vinicius Galdini Garcia

Pontos importantes

- Insuficiência respiratória aguda (IRespA) é a principal indicação de ventilação mecânica no departamento de emergência (DE).
- Não há critérios uniformes que determinem a necessidade de ventilação mecânica invasiva. Ela é considerada quando há inabilidade de oxigenação adequada a despeito de O_2 suplementar, respiração espontânea inadequada mesmo com suporte não invasivo ou incapacidade de proteção de vias aéreas.
- Dois modos ventilatórios principais são utilizados: ventilação controlada a volume e controlada a pressão. Não há superioridade de um em detrimento de outro.
- Há forte recomendação para utilização de ventilação mecânica protetora em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo. Manter volume corrente 4-8 mL/kg de peso predito e pressão de platô < 30 cmH_2O.
- A estratégia ventilatória em pacientes obstruídos graves envolve primariamente minimizar a hiperinsuflação dinâmica.
- Em pacientes com doença obstrutiva grave, a estratégia de hipercapnia permissiva (objetivo de pH acima de 7,2-7,25) pode ser necessária para evitar elevadas pressões de vias aéreas.
- Administração liberal de oxigênio (alvos de $SatO_2$ entre 97% e 100%) pode aumentar a mortalidade de pacientes agudamente críticos em comparação a estratégias conservadoras.
- Recomenda-se acesso diário à possibilidade de teste de respiração espontânea para o desmame precoce da ventilação mecânica. Se teste bem-sucedido por mais de 30 min e predição de proteção de via aérea, tosse eficaz, capacidade de manipulação de secreção e perviedade de vias aéreas, realizar extubação.

INTRODUÇÃO

Muitas vezes no departamento de emergência (DE) nos deparamos com pacientes com necessidade de suporte ventilatório mecânico. A insuficiência respiratória aguda (IRespA), que pode decorrer da falência em ventilar ou em oxigenar, é a principal indicação de ventilação mecânica (VM). Fisiopatologicamente, resume-se essa condição sindrômica e as consequentes indicações de VM da seguinte forma:

- IRespA hipoxêmica (PaO_2 < 60 mmHg) associada a esforço respiratório sem melhora após aporte adequado de O_2 (cateter nasal, máscara de Venturi, máscara não reinalante e ventilação não invasiva quando indicada). Caracteriza-se por baixa relação PaO_2/FiO_2 (P:F) e necessidade de pressão positiva para otimizá-la. Os principais mecanismos fisiopatológicos da hipoxemia remetem ao distúrbio ventilação-perfusão (V/Q), à redução da pressão alveolar de O_2, ao espessamento na barreira de troca e à hipoventilação alveolar. O tratamento de suporte, pois, envolve aumentar a fração inspirada de O_2 (FiO_2), as pressões de vias aéreas e o recrutamento de segmentos pulmonares com a aplicação de pressão expiratória positiva (PEEP).
- Hipercápnica ($PaCO_2$ > 55 mmHg em pacientes não retentores crônicos), em especial quando associada a falência ventilatória e/ou carbonarcose. Em retentores crônicos, os níveis de $PaCO_2$ não são acuradamente discriminantes, mas alguns autores apontam para o diagnóstico quando os níveis de $PaCO_2$ aumentam em 10 mmHg em relação aos valores basais. A retenção de CO_2 é decorrente da hipoventilação alveolar e/ou do aumento do trabalho respiratório até o limite da fadiga muscular. O manejo envolve a manutenção da ventilação alveolar ($ventilação_{alveolar} = ventilação_{minuto} - ventilação_{espaço\ morto}$; sendo a $ventilação_{minuto}$ o produto do volume corrente pela frequência respiratória).

A VM é realizada por métodos não invasivos e, naqueles que não conseguem se manter adequadamente ou que não se beneficiam desse suporte, invasivos. Não há critérios uniformes na literatura que impõem a necessidade de intubação orotraqueal e instituição da VM invasiva. Essa complexa decisão envolve um montante de variáveis que precisam ser interpretadas em conjunto:

- O julgamento clínico é primordial.
- Incapacidade de manutenção de adequada oxigenação (frequentemente considerada $SatO_2$ > 90%), a despeito de O_2 suplementar.
- Ventilação espontânea inadequada e/ou intenso trabalho respiratório (objetivamente associado a taquipneia), a despeito de suporte ventilatório não invasivo.
- Incapacidade de proteção de vias aéreas usualmente, todavia não exclusivamente, associada a rebaixamento do nível de consciência (escala de coma de Glasgow ≤ 8).

Duas classificações básicas principais da VM invasiva, esquematizadas na Figura 1, são distinguidas conforme os parâmetros de início do ciclo respiratório e da transição entre a inspiração e a expiração:

- Ventilação controlada a volume (VCV): as ventilações são iniciadas (*trigger*) pelo paciente ou pelo ventilador, limitadas pelo fluxo e cicladas pelo volume, que se mantém constante.
- Ventilação controlada a pressão (PCV): as ventilações são iniciadas pelo paciente ou pelo ventilador, limitadas pela pressão, cicladas pelo tempo ou pelo fluxo, de modo que a pressão se mantém constante.

VENTILAÇÃO MECÂNICA NÃO INVASIVA (VNI)

A ventilação mecânica não invasiva (VNI) consiste no uso de pressão expiratória final contínua (CPAP) ou dois níveis de pressão (BiPAP) nas vias aéreas por meio de uma interface não invasiva. Seu uso pode diminuir taxas de intubação e tempo de internação no pronto-socorro e na unidade de terapia intensiva (UTI), porém, quando utilizada de maneira incorreta, pode acarretar prejuízos ao paciente, incluindo aumento de mortalidade.

Os equipamentos utilizados envolvem a interface escolhida (máscara facial total, nasal, oronasal, *helmet*) e o ventilador (ventiladores não invasivos, ventiladores convencionais de suporte invasivo, dispositivos portáteis para *homecare*).

Os modos de ventilação não invasiva mais frequentemente utilizados são:

- CPAP (*continuous support ventilation*): oferta uma pressão constante ao longo de todo o ciclo respiratório (inspiração e expiração). Utilizado, a princípio, para correção de hipoxemia.

TABELA 1 Contraindicações ao uso de ventilação mecânica não invasiva (VNI)

Indicação de intubação orotraqueal ou VM invasiva
Parada cardiorrespiratória
Impossibilidade de proteção das vias aéreas
Secreção abundante com risco de aspiração
Agitação importante ou recusa do paciente
Rebaixamento do nível de consciência (exceto em paciente com DPOC e hipercapnia)
Falência orgânica não respiratória (encefalopatias, arritmias malignas, hemorragia digestiva alta ou instabilidade hemodinâmica)
Trauma ou deformidade facial
Neurocirurgia ou cirurgia facial recente
Obstrução de via aérea
Anastomose esofágica recente (evitar pressurização acima de 20 cmH_2O)

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; VM: ventilação mecânica.

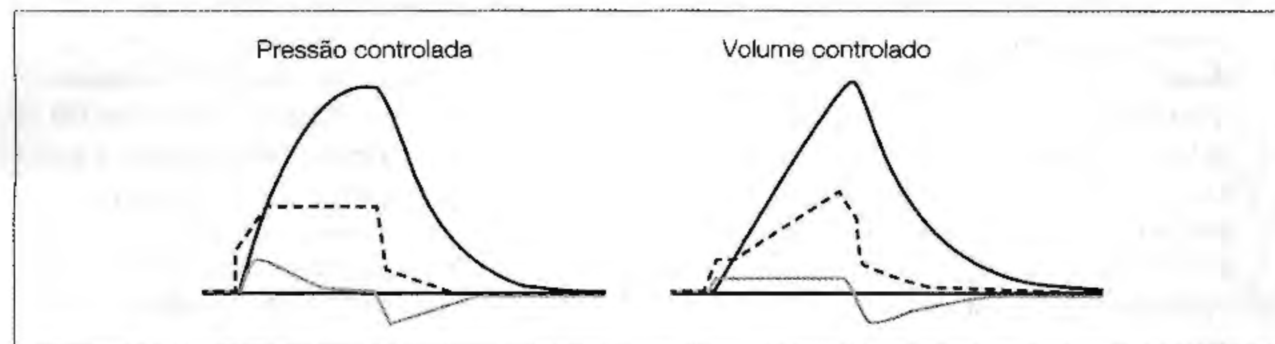


FIGURA 1 Representação esquemática das curvas de volume × tempo (preto); fluxo × tempo (cinza). Pressão × tempo (pontilhado) nos modos ventilação controlada a pressão (PCV) e ventilação controlada a volume (VCV).

TABELA 2 Uso clínico da ventilação mecânica não invasiva (VNI) na sala de emergência

Indicação	Benefícios	Observação
DPOC exacerbada	Utilizar sempre BiPAP Considerada terapia de primeira linha Relacionada com: ▪ Diminuição da necessidade de intubação orotraqueal ▪ Menor tempo de internação hospitalar e em UTI ▪ Menor mortalidade	Pode ser utilizada em pacientes com rebaixamento do nível de consciência associado a hipercapnia, porém seu uso precisa ser monitorado com frequência e a intubação orotraqueal não deve ser protelada quando há indicação formal
EAP cardiogênico	Pode ser utilizada tanto como CPAP e BiPAP Relacionada com: ▪ Diminuição da necessidade de intubação orotraqueal ▪ Potencial redução de mortalidade	Benefício fisiológico importante, principalmente por diminuição da pré-carga do ventrículo direito e melhora da contratilidade do ventrículo esquerdo secundária à diminuição da pressão transmural ventricular
Pneumonia	Sem evidência de benefício	Seu uso pode ser considerado em situações especiais O paciente precisa ser monitorado com frequência e a intubação orotraqueal não deve ser protelada quando há indicação
Asma	Seu uso é pautado em poucas evidências. Relacionada com: ▪ Melhora dos parâmetros ventilatórios ▪ Diminuição da necessidade de intubação orotraqueal	O uso da VNI não deve impossibilitar a terapia inalatória, visto que essa é a primeira linha de tratamento
SDRA	Seu uso não é recomendado em sala de emergência pela evolução clínica com piora nos primeiros dias e gravidade da condição	Pode ser tentado em situações de baixa gravidade Seu uso precisa ser monitorado com frequência e a intubação orotraqueal não deve ser protelada quando há indicação
Insuficiência respiratória hipoxêmica em imunossuprimidos	Discussão na literatura sobre seus benefícios. Estudos recentes mostraram que o uso de VNI pode estar relacionado a piores desfechos, questionando seu real benefício na prática clínica	Os riscos e benefícios da VNI nessa condição devem ser ponderados individualmente Seu uso precisa ser monitorado com frequência e a intubação orotraqueal não deve ser protelada quando há indicação
Doenças neuromusculares	Poucas evidências para seu uso em quadros agudos, como síndrome de Guillain-Barré ou *miastenia gravis* Melhora da qualidade de vida em quadros crônicos	Pacientes podem apresentar quadros bulbares, com perda da capacidade de proteção das vias aéreas e aumento do risco de aspiração Seu uso precisa ser monitorado com frequência e a intubação orotraqueal não deve ser protelada quando há indicação
Síndrome da hipoventilação por obesidade (SHO)	Poucas evidências sobre seu uso, porém amplamente utilizada na prática para essa condição Pode cursar com necessidade de altas pressões (EPAP e IPAP) para melhora da hipercapnia	Provável benefício em vista do quadro multifatorial de insuficiência respiratória nessa condição (SHO associada a causa de descompensação – DPOC, IC, asma, BCP, SDRA)
Pós-extubação	Pacientes com alto risco de falência de extubação: hipercapnia, ICC, mais do que uma falha em teste de respiração espontânea, idade > 65 anos, Apache > 12 no dia da extubação, doença neuromuscular, obesidade	A VNI deve ser utilizada nas indicações descritas para profilaxia de falência respiratória pós-extubação. Não é utilizada como tratamento. Sua ocorrência indica reintubação orotraqueal

BCP: broncopneumonia; BiPAP: *bilevel positive airway pressure*; CPAP: *continuous support ventilation*; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; EAP: edema agudo pulmonar; EPAP: pressões expiratórias; IC: insuficiência cardíaca; ICC: IC congestiva; IPAP: pressões inspiratórias; SDRA: síndrome do desconforto respiratório agudo; UTI: unidade de terapia intensiva.

Obviamente, não pode ser usado com pacientes sem adequada respiração espontânea nem como suporte àqueles sem *drive* ventilatório.

- BiPAP (*bilevel positive airway pressure*): trata-se de uma combinação de pressão de suporte e uma pressão positiva contínua nas vias aéreas. As pressões inspiratórias (IPAP) e expiratórias (EPAP) são devidamente ajustadas no aparelho. É um modo adequado para oferecer suporte inspiratório e manter a pressão positiva nas vias aéreas.

Uma sugestão de configurações iniciais da VNI para pacientes com IRespA hipercápnica seria iniciar com EPAP baixas, por exemplo, de 3 cmH_2O (caso suspeita da SHO, considerar início com pressões maiores). As IPAP também devem ser iniciadas com cautela (3-5 cmH_2O) e gradualmente elevadas com o intuito de se otimizar a tolerância do paciente até se atingir adequados volumes correntes. Recomenda-se assegurar uma frequência respiratória de *back up*, assim como, no caso de DPOC, uma relação I:E (1:2 e 1:3) e tempo inspiratório (0,8-1,2 s) permissivos para o adequado esvaziamento do pulmão.

Todo paciente em VNI deve ser monitorizado clinicamente com frequência. A $SatO_2$ deve ser medida com constância (alvos entre 88-92%), e a $PaCO_2$ e o pH arteriais, acompanhados de maneira intermitente.

Alguns fatores predizem falência do suporte não invasivo. Ressalta-se, porém, que não devem ser encarados como contraindicações ao uso de VNI, e sim como marcadores de gravidade, exigindo, assim, uma monitorização mais próxima e avaliações frequentes quanto à necessidade de intubação orotraqueal:

- Apache II > 29.
- Escala de coma de Glasgow < 11.
- Frequência respiratória > 30 ipm.
- pH < 7,25.
- Índice de Tobin (frequência respiratória/volume corrente) >105.

VENTILAÇÃO MECÂNICA INVASIVA

O entendimento dos componentes da VM demanda a adequada compreensão do ciclo respiratório.

- Fase inspiratória (1): o ventilador realiza a insuflação pulmonar, conforme as propriedades elásticas e resistivas do sistema respiratório.
- Ciclagem (2): transição entre a fase inspiratória e a fase expiratória.
- Fase expiratória (3): abertura da válvula expiratória, levando à queda passiva da pressão do sistema respiratório e ao equilíbrio com a pressão expiratória final determinada no ventilador (PEEP).
- Disparo (4): mudança da fase expiratória para a fase inspiratória.

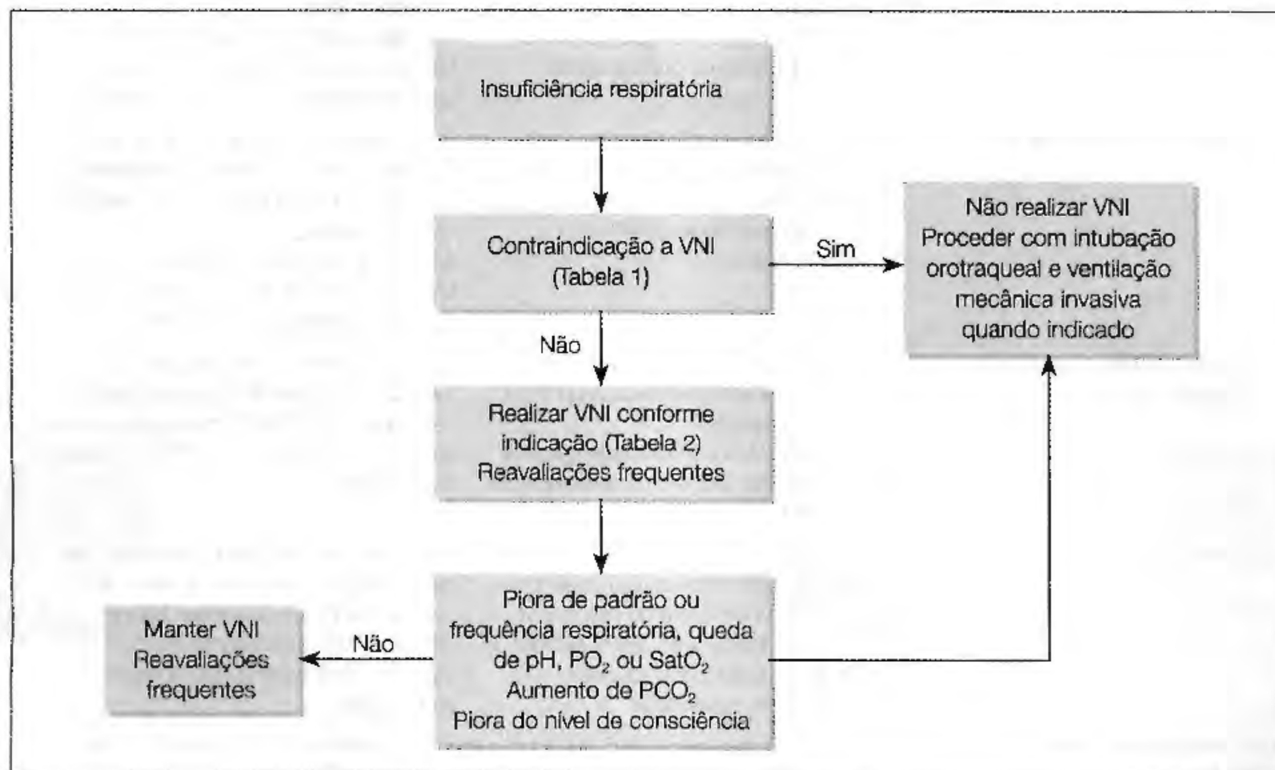


FIGURA 2 Ventilação não invasiva (VNI).

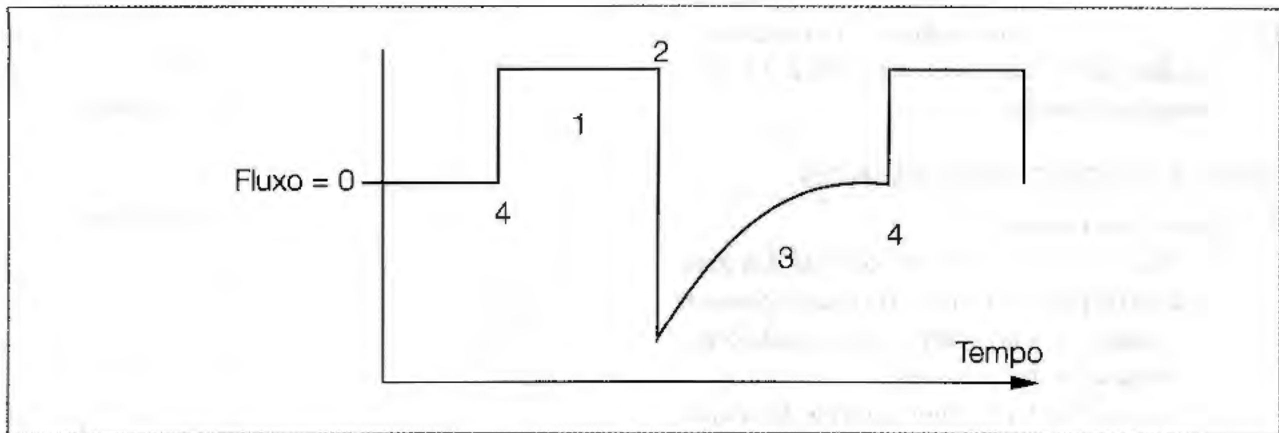


FIGURA 3 Curva de fluxo no modo ventilação controlada a volume (VCV).

Os componentes da VM incluem as seguintes variáveis:

- Variável de controle: trata-se do objetivo ventilatório, definida por volume ou pressão.
- Variável de *trigger*: fator que inicia a inspiração, como alteração na pressão/fluxo ou um tempo definido.
- Variável limite: valor máximo durante a inspiração, fluxo em VCV e pressão em PCV.
- Variável de ciclagem: fator que encerra a inspiração.

Outro conceito básico fundamental para a individualização do ajuste dos parâmetros do ventilador mecânico remete à mecânica ventilatória, esquematizada na Figura 4:

- Resistência das vias aéreas (Rva): dada pela variação de pressão no sistema respiratório em razão do fluxo do ar (Rva = $P_{pico} - P_{platô}$/fluxo) – valores normais entre 4-8 cmH_2O/L/s em VM.
- Complacência estática (Cst): dada pela variação do volume pulmonar em razão da variação de pressão alveolar (Cst = volume corrente/$P_{platô}$ – PEEP) – valores normais entre 50-80 mL/cmH_2O.
- Constante de tempo: resistência × complacência estática (são necessárias 3-5 constantes de tempo para esvaziamento alveolar adequado).

O cálculo adequado da mecânica ventilatória exige: (1) Modo ventilatório volume controlado; (2) Curva de fluxo quadrada, com unidades convertidas para L/s; (3) ausência de esforço muscular respira-

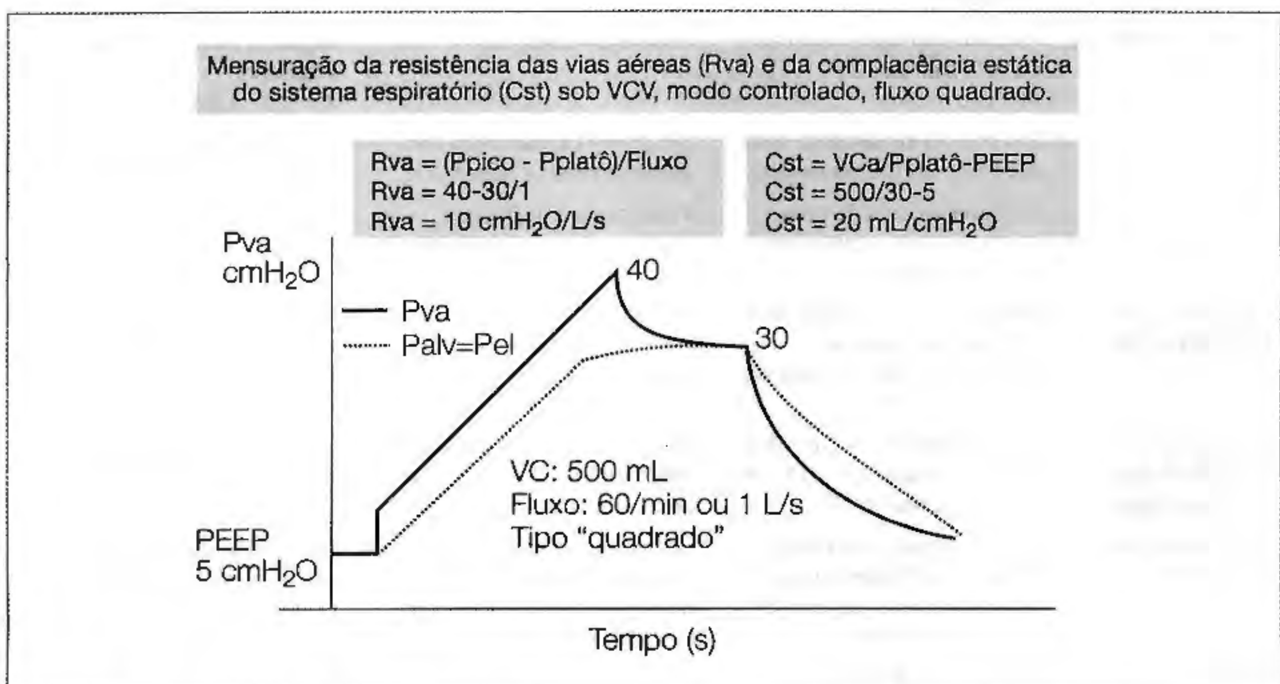


FIGURA 4 Cálculo da mecânica ventilatória.

tório, de preferência com sedação e bloqueio neuromuscular; (4) Pausa inspiratória de 2-3 s (sem vazamento no sistema).

MODOS VENTILATÓRIOS BÁSICOS

- Assisto-controlados:
  - Pressão (PCV): melhor controle das pressões de pico e de platô (o volume corrente é consequência da mecânica ventilatória e dos ajustes das pressões).
  - Volume (VCV): melhor controle do volume corrente (pressões são consequência da mecânica ventilatória e do volume corrente).
- Espontâneos:
  - Pressão de suporte (PSV): o paciente necessita ter *drive* respiratório (iniciar precocemente, sempre que possível).

ALVO DE OXIGENAÇÃO

Uma revisão sistemática de 2018 publicada no *Lancet* evidenciou que terapia liberal com O_2 pode aumentar a mortalidade em pacientes críticos se comparada a uma estratégia conservadora. Ela incluiu 25 ensaios clínicos randomizados com total de 16.037 pacientes com idade média de 64 anos internados por qualquer doença aguda. A média de *follow-up* dos *trials* foi de 3 meses. A definição

TABELA 3 Causas de diminuição de complacência estática e aumento de resistência

Diminuição de complacência	Aumento de resistência
▪ Edema agudo de pulmão ▪ Síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) ▪ Pneumonia ▪ Atelectasia ▪ Derrame pleural ▪ Pneumotórax ▪ Intubação seletiva ▪ Fibrose pulmonar ▪ Resistência da caixa torácica ▪ Aumento de pressão intra-abdominal	▪ Asma ▪ Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ▪ Secreção nas vias aéreas ▪ Cânula orotraqueal fina ▪ Acotovelamento da cânula orotraqueal ▪ Obstrução extrínseca das vias aéreas (abscesso, neoplasia)

TABELA 4 Modos básicos de ventilação e ajustes

Parâmetros	PCV	VCV	PSV
Disparo	Tempo (ventilador) Pressão ou fluxo (paciente)	Tempo (ventilador) Pressão ou fluxo (paciente)	Pressão ou fluxo (paciente)
Ciclagem	Tempo (ciclagem ocorre quando o ventilador atinge a pressão determinada no tempo inspiratório)	Volume (ciclagem ocorre quando o ventilador atinge o volume determinado)	Queda do pico de fluxo – inicialmente ajustado em 25% (alguns ventiladores permitem 5-80%)
Volume corrente (Vt)	Regular a pressão inspiratória ou ΔP objetivando Vt = 6-8 mL/kg	Regulagem direta do Vt	Regular a pressão de suporte objetivando Vt = 6-8 mL/kg
PEEP	3-5 cmH_2O inicialmente com ajuste, conforme necessário	3-5 cmH_2O inicialmente com ajuste, conforme necessário	3-5 cm H_2O inicialmente com ajuste, conforme necessário
FiO_2	Inicialmente a 100% com ajuste posterior objetivando $SatO_2$ 93-97%	Inicialmente a 100% com ajuste posterior objetivando $SatO_2$ 93-97%	$SatO_2$ 93-97%
Frequência respiratória (FR)	Inicialmente entre 12-16 rpm com ajuste de tempo inspiratório visando à relação I:E em 1:2 ou 1:3	Inicialmente entre 12-16 rpm com ajuste de fluxo visando à relação I:E em 1:2 ou 1:3	*Drive* do paciente (ajustar ventilação de apneia)
Parâmetros específicos dos modos ventilatórios	Tempo inspiratório – 0,8-1,2 s visando è relação I:E em 1:2 ou 1:3, a depender da FR	Fluxo – 30-60 L/min visando à relação I:E em 1:2 ou 1:3, a depender da FR	Velocidade do fluxo inspiratório (rampa, *rise time* ou *slope*)
Aquecimento e umidificação	Utilizar métodos passivos, optar por métodos ativos quando paciente apresentar secreção espessa	Utilizar métodos passivos, optar por métodos ativos quando paciente apresentar secreção espessa	Utilizar métodos passivos, optar por métodos ativos quando paciente apresentar secreção espessa
Alarmes	Regulação individualizada	Regulação individualizada	Regulação individualizada

PCV: pressão de suporte; PEEP: pressão expiratória positiva; PSV: ventilação controlada a pressão; VCV: ventilação controlada a volume.

de estratégia liberal e conservadora, assim como os motivos da internação (sepse, acidente vascular cerebral [AVC], trauma, infarto, parada cardiorrespiratória [PCR], cirurgia de emergência) diferia entre os estudos, o que trouxe grande heterogeneidade clínica à revisão. A despeito de uma mediana de $SatO_2$ igual nas duas terapias (96%), a mediana de FiO_2 na estratégia liberal foi de 52%, enquanto na conservadora foi de 0,21%. Observaram-se maior mortalidade intra-hospitalar (RR 1,21; IC 1,03-1,43) e mortalidade em 30 dias (RR 1,14; IC 1,01-1,29) no grupo com terapia liberal de O_2.

Sabe-se que a administração conservadora de O_2 com alvo de $SatO_2$ 94-98% pode reduzir a mortalidade e complicações em pacientes admitidos na unidade de terapia intensiva, se comparada a alvos de 97-100%. Um ensaio clínico publicado em 2016 (Oxygen-ICU), com interrupção precoce por problemas de recrutamento, randomizou 480 pacientes admitidos na unidade de terapia intensiva com expectativa de permanecerem por mais de 72 h para duas estratégias de oferta de O_2 suplementar: (1) conservadora, na qual se utilizava a menor FiO_2 possível para manter PaO_2 entre 70-100 mmHg ou $SatO_2$ entre 94-98%; (2) convencional FiO_2 40% (100% durante a intubação, aspiração de vias aéreas ou transporte), com PaO_2 permissiva até 150 mmHg ou $SatO_2$ 97-100%. A análise *post-hoc* evidenciou, no grupo conservador, menor mortalidade intra-hospitalar (24,2% *vs.* 33,9%; p = 0,03, NNT 11) e maior mediana de horas livres de VM (72 h *vs.* 48 h; p = 0,02).

Ao se analisar exclusivamente pacientes em VM invasiva, um estudo avaliou que alvos de $SatO_2$ entre 88-92% apresentaram taxas de mortalidade similares a alvo de 96%. Foram randomizados 104 pacientes, com idade média de 62 anos, e não foram observadas diferenças quanto à mortalidade intra-hospitalar, mortalidade em 90 dias, duração da internação na unidade de terapia intensiva e no hospital.

Outro dado relevante remete ao potencial aumento de mortalidade ao se manter FiO_2 de 100% nas primeiras 24 h. O estudo HYPERS2S randomizou 442 adultos com choque séptico em VM com base na estratégia ventilatória nas primeiras 24 h e, posteriormente, com manutenção em normóxia: FiO_2 100% vs. $SatO_2$-alvo de 88-95%. Não foram observadas diferenças na mortalidade em 28 dias (43% *vs.* 35%; RR 1,27; IC 0,94-1,72) ou em 90 dias (48% *vs.* 41%). Quanto a qualquer evento adverso sério, observou-se maior incidência no grupo com FiO_2 100% (85% *vs.* 76%; p = 0,02, número necessário para dano 11). Ressalta-se que esse trabalho apresentava previsão inicial de inclusão de 800 pacientes e foi interrompido precocemente pelo comitê de monitorização por conta do excessivo risco das intervenções estudadas na análise interina (estudou-se concomitantemente a reposição de salina hipertônica a 3% nas primeiras 72 h).

ASSINCRONIAS

As assincronias são associadas a aumento do trabalho respiratório e prolongamento da VM.

VM NA INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA HIPERCÁPNICA

Existem algumas nuances na VM de pacientes obstruídos graves (asma e DPOC) que devem ser levadas em consideração.

A British Thoracic Society/Intensive Care Society (BTS/ICS) desenvolveu um *guideline* específico para o manejo ventilatório desse perfil de paciente e incluiu algumas recomendações que merecem o devido destaque, a seguir sumarizadas:

- Minimizar a hiperinsuflação dinâmica durante a ventilação controlada com o prolongamento do tempo expiratório (I:E ≥ 1:3) e baixa frequência respiratória (10-15 ipm); níveis de sedação mais profunda podem ser necessários.
- Em pacientes com obstrução grave ao fluxo aéreo, a estratégia de hipercapnia permissiva (pH entre 7,2-7,25) é adequada para se evitar elevadas pressões e consequente VILI (*ventilator induced lung injury*).
- Nesses pacientes, principalmente em DPOC exacerbada, convêm alvos de $SatO_2$ conservadores entre 88-92%.
- Recomenda-se iniciar ventilações espontâneas assim que possível, porém a hipercapnia crônica e a fraqueza de musculatura respiratória podem requerer VM controlada por mais tempo, eventualmente até que a resistência das vias aéreas seja reduzida.

Em asma exacerbada, sugere-se primeiramente tratar a hiperinsuflação dinâmica e, em segundo plano, as anormalidades nas trocas gasosas. Para tanto, requer-se frequente monitorização da PEEP intrínseca. Sugerem-se V_t = 6-8 mL/kg, FR = 8-12

TABELA 5 Identificação e resolução das principais assincronias

Assincronias de disparo	Assincronias de fluxo	Assincronias de ciclagem
Disparo ineficaz: ▪ Identificação: clinicamente e nas curvas do ventilador, o paciente realiza o esforço inspiratório, porém o ciclo ventilatório não é fornecido pelo ventilador ▪ Resolução: diminuição da sensibilidade do disparo (I) ▪ Cuidados: evitar autodisparo e identificação de fatores de confusão, principalmente auto-PEEP	Fluxo insuficiente: ▪ Identificação: ocorre frequentemente no modo VCV, quando fluxo fornecido pelo ventilador é menor que a demanda do paciente, e este apresenta sinais de desconforto inspiratório (uso de musculatura acessória) ▪ Resolução: _ Corrigir febre, dor, ansiedade e acidose _ Aumentar o fluxo em VCV _ Trocar modo ventilatório pera PCV ou PSV	Ciclagem prematura: ▪ Identificação: interrupção precoce do fluxo inspiratório, podendo apresentar clinicamente dupla ciclagem; pode ser visualizada concavidade em direção à linha de base na curva de fluxo durante a fase expiratória ▪ Resolução: _ VCV: reduzir o fluxo e/ou V_t _ PCV: aumentar o tempo inspiratório e/ou a pressão _ PSV: aumentar a pressão ou reduzir a % do pico de fluxo inspiratório utilizado para ciclagem (semelhante ao duplo disparo)
Duplo disparo: ▪ Identificação: clinicamente e nas curvas do ventilador, o paciente realiza dois ciclos consecutivos ▪ Resolução: _ VCV: aumentar o fluxo e/ou ou V_t _ PCV: aumentar o tempo inspiratório e/ou a pressão _ PSV: aumentar a pressão ou reduzir a % do pico de fluxo inspiratório utilizado para ciclagem	Fluxo excessivo: ▪ Identificação: _ VCV: pico de pressão precoce _ PCV ou PSV: pressão ultrapassa o limite ajustado ▪ Resolução: _ VCV: reduzir o fluxo _ PCV ou PSV: diminuição da velocidade do fluxo inspiratório (rampa, *rise time* ou *slope*)	Ciclagem tardia: ▪ Identificação: observado prolongamento do tempo inspiratório ▪ Resolução: _ VCV: aumentar o fluxo e diminuir o Vt em caso de valor excessivo _ PCV: diminuir o tempo inspiratório _ PSV: aumentar a % do pico de fluxo inspiratório utilizado para ciclagem
Autodisparo: ▪ Identificação: FR maior que a ajustada no ventilador com ciclos ventilatórios não precedidos pelo esforço inspiratório do paciente ▪ Resolução: _ Retirar condensado no circuito _ Correção de vazamentos _ Aumentar a sensibilidade do disparo (*trigger*)		

FR: frequência respiratória; PCV: ventilação controlada a pressão; PEEP: pressão expiratória positiva; PSV: ventilação controlada a pressão; VCV: ventilação controlada a volume; Vt: volume corrente.

ipm (individualizado pela mecânica ventilatória), volume minuto = 8-10 L/min, relação I:E 1:3-1:4, fluxo inspiratório elevado (níveis tão altos quanto 100 L/min, desde que $P_{platô} < 30$ cmH_2O no intuito de se minimizar o risco de barotrauma), PEEP extrínseca = 5-10 cmH_2O. A hipercapnia costuma ser bem tolerada, mesmo em níveis que atinjam até 100 mmHg de $PaCO_2$, desde que o pH seja > 7,2.

Quanto a DPOC é exacerbada, a estratégia é semelhante. A VM foca na correção da hipoxemia, ao passo que evita a hiperinsuflação e permite o adequado tempo para a resolução da condição respiratória. Visa-se V_t = 5-7 ml/kg e $P_{platô} < 30$ cmH_2O. Sobremaneira nesse grupo, alvos de $SatO_2$ entre 88-92% estão associados a menor ou, ao menos, mesma mortalidade quando uma estratégia liberal com alvo entre 97-100% é utilizada. A estratégia de hipercapnia permissiva foca na prevenção da hiperinsuflação pulmonar, mais importante que a própria normalização da ventilação alveolar. Níveis crônicos de $PaCO_2$ entre 75-100 mmHg são tipicamente bem tolerados caso se evitem quedas substanciais na $SatO_2$.

A hiperinsuflação dinâmica resulta em auto-PEEP, retenção de CO_2 e instabilidade hemodinâmica por conta do aumento da pressão pleural. Durante a fase expiratória, a curva de fluxo não toca a linha de base antes de um novo disparo do ventilador. Pode-se realizar uma pausa expiratória no ventilador e verificar que a PEEP aferida pelo equipamento é maior que a PEEP regulada (extrínseca). Como estratégias adicionais, recomenda-se realizar

TABELA 6 Ajuste do ventilador no paciente obstruído grave

Parâmetros	PCV	VCV
Volume corrente (V_t)	V_t = 6 mL/kg, inicialmente	V_t = 6 mL/kg, inicialmente
PEEP	3-5 cmH_2O, inicialmente, podendo ser regulado a 85% do valor da auto-PEEP, se necessário	3-5 cmH_2O, inicialmente, podendo ser regulado a 85% do valor da auto-PEEP, se necessário
FiO_2	Inicialmente a 100%, com ajuste posterior objetivando $SatO_2$ > 92%	Inicialmente a 100%, com ajuste posterior objetivando $SatO_2$ > 92%
Frequência respiratória (FR)	Inicialmente entre 8 e 12 rpm com ajuste de tempo inspiratório visando relação I:E ≥ 1:3	Inicialmente entre 8-12 rpm, com ajuste de tempo inspiratório visando à relação I:E ≥ 1:3
Parâmetros específicos dos modos ventilatórios	Tempo inspiratório normalmente ≤ 1 segundo visando relação I:E > 1:3 a depender da FR	Fluxo normalmente ≥ 60 L/min, visando à relação I:E > 1:3, a depender da FR
Alarmes	Evitar $P_{platô}$ >30 cmH_2O Evitar P_{pico} > 45 cmH_2O	Evitar $P_{platô}$ > 30 cmH_2O Evitar P_{pico} > 45 cmH_2O

PCV: pressão de suporte; PEEP: pressão expiratória positiva; VCV: ventilação controlada a volume.

a intubação com cânulas mais calibrosas sempre que possível, a diminuição do espaço morto não fisiológico e o aumento do tempo expiratório.

Observações:

- Não é necessário o ajuste do valor de CO_2 da gasometria arterial para valores fisiológicos. Pode-se tolerar hipercapnia se o pH estiver em valores aceitáveis.
- Em caso de rápida deterioração clínica e hemodinâmica, deve ser excluída a hipótese de pneumotórax hipertensivo secundário a barotrauma.

SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO (SDRA)

A VM sabidamente pode contribuir para a lesão pulmonar. Portanto, almeja-se adequar a troca gasosa, e não propriamente normalizá-la, mantendo-se sempre o norte de minimizar a lesão induzida pela VM.

A VM protetora no paciente com SDRA é uma das pedras fundamentais de seu tratamento, com o objetivo de permitir a recuperação adequada do pulmão e a prevenção de lesão pulmonar induzida por ventilação (VILI). A VM na SDRA pode exigir sedação profunda ou mesmo bloqueio muscular, caso a sedoanalgesia isoladamente não seja suficiente para garantir a sincronia ventilatória e parâmetros seguros de VM.

Pelos critérios de Berlim, a classificação de SDRA se dá pela relação PaO_2/FiO_2, com PEEP ≥ 5 cmH_2O:

- Leve: 201-300.
- Moderada: 101-200.
- Grave: ≤ 100.

Nas primeiras 48-72 h de VM, recomenda-se o uso de modos controlados (PCV e VCV).

As recomendações da American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine (ATS/ESICM/SCCM) de 2017 para VM em SDRA assim orientam:

- Limitar o volume corrente (4-8 mL/kg de peso corporal predito) e as IPAP ($P_{platô}$ < 30 cmH_2O).
- Evitar o uso de ventilação oscilatória de alta frequência em pacientes com SDRA moderada ou grave.
- Utilizar a posição prona por mais de 12 h em SDRA grave.
- Considerar manobras de recrutamento alveolar.

Otimização da VM:

- Diminuição do espaço morto não fisiológico.
- Pacientes inicialmente com relação PO_2/FiO_2 < 150 apresentam benefícios em bloqueio neuromuscular para otimização da ventilação protetora durante 48 h.

A titulação da PEEP, segundo as mesmas recomendações recentes do ATS/ESICM/SCCM, deve utilizar os valores elevados no caso de SDRA moderada ou grave, conforme exposto nas Tabelas 6 e 7. Essa estratégia se justifica por algumas evidências apontarem o potencial de redução de mortalidade com a utilização de PEEP mais elevada em pacientes com SDRA moderada/grave.

Uma revisão sistemática da Cochrane publicada em 2013 incluiu 7 ensaios clínicos randomizados que compararam níveis altos *vs.* baixos de PEEP em 2.565 pacientes em VM com SDRA. Destaca-se a

TABELA 7 Ajuste do ventilador no paciente com SDRA

Parâmetros	PCV	VCV
Volume corrente (V_t)	**Leve:** Vt = 6 mL/kg **Moderada/grave:** Vt = 3-6 mL/kg	**Leve** Vt = 6 mL/kg **Moderada/grave:** Vt = 3-6 mL/kg
PEEP	**Leve:** Conforme tabela de PEEP baixo × FiO_2 **Moderada/grave:** Conforme tabela de PEEP alto × FiO_2	**Leve** Conforme tabela de PEEP baixo × FiO_2 **Moderada/grave:** Conforme tabela de PEEP alto × FiO_2
FiO_2	Inicialmente a 100%, com ajuste posterior objetivando $SatO_2$ > 92%	Inicialmente a 100%, com ajuste posterior objetivando $SatO_2$ > 92%
Frequência respiratória (FR)	Inicialmente a 20 rpm Podem ser necessários valores entre 35-45 rpm em casos mais graves (atentar a auto-PEEP)	Inicialmente a 20 rpm Podam ser necessários valores entre 35-45 rpm em casos mais graves (atentar a auto-PEEP)
Parâmetros específicos dos modos ventilatórios	Tempo inspiratório normalmente ≤ 1 visando à relação I:E que permita o esvaziamento pulmonar (normalmente ≥ 1:2)	Fluxo normalmente entre 45-60 L/min visando à relação I:E que permita o esvaziamento pulmonar (normalmente ≥ 1:2)
Alarmes/observações	Manter $P_{platô}$ ≤ 30 cmH_2O Evitar $P_{platô}$ – PEEP ("*driving pressure*") > 15 cmH_2O	Manter $P_{platô}$ ≤ 30 cmH_2O Evitar $P_{platô}$ – PEEP ("*driving pressure*") > 15 cmH_2O

PCV: pressão de suporte; PEEP: pressão expiratória positiva; VCV: ventilação controlada a volume.

heterogeneidade clínica dos estudos, que se diferenciaram em alvos de $P_{platô}$, idades dos subgrupos e relações P:F. O grupo com PEEP alta apresentou redução da mortalidade na unidade de terapia intensiva (RR 0,67; IC 0,48-0,95). Porém, esse decréscimo não foi estatisticamente significante em termos de mortalidade hospitalar (RR 0,9; IC 0,81-1,01) ou em 28 dias (RR 0,83; IC 0,67-1,01).

Salientam-se dois estudos nessa revisão: o estudo LOVS incluiu 983 pacientes em VM com SDRA, e randomizou da seguinte forma:

- V_t baixo com PEEP alta (*open lung approach*): modo PCV, V_t de 6 mL/kg (4-8 mL/kg), com estratégia de PEEP alta com objetivo de manter $P_{platô}$ < 40 cmH_2O.
- V_t baixo com PEEP baixa (*control strategy ventilation*): modo VCV, V_t de 6 ml/kg (4-8 mL/kg), com estratégia de PEEP para $P_{platô}$ ≤ 30 cmH_2O.A comparação das estratégias *open lung approach vs. control strategy ventilation* resultou, respectivamente, em: mortalidade intra-hospitalar 36,4% *vs.* 40,4% (sem diferença); mortalidade em 28 dias 28,4% *vs.* 32,3% (sem diferença); hipoxemia refratária 4,6% *vs.* 10,2% (p = 0,01, NNT 18); necessidade de estratégias de resgate 7,8% *vs.* 12% (p = 0,05, NNT 24). Vale ressaltar que as diferenças nos alvos de $P_{platô}$ é uma variável confundidora para a interpretação da mortalidade de cada grupo.

O estudo ALVEOLI, por sua vez, randomizou 549 pacientes com SDRA para estratégia de PEEP elevada (média de 13,2 cmH_2O) e PEEP baixa (média de 8,3 cmH_2O) e utilizou, para tanto, uma combinação de PEEP e FiO_2 para cada grupo, mantendo alvos de V_t em 6 mL/kg e $P_{platô}$ ≤ 30 cmH_2O. As estratégias PEEP alta *vs.* PEEP baixa não evidenciaram diferença estatisticamente significante em relação à mortalidade intra-hospitalar (25,1% *vs.* 27,5%); dias livres de VM; respiração sem assistência no dia 28; taxas de barotrauma. Ressalta-se, entretanto, que a idade média no grupo com PEEP elevada era significativamente maior e a relação P:F, significativamente menor, o que traz viés de seleção ao estudo.

Observações:

- Não é necessário o ajuste do valor de CO_2 da gasometria arterial para valores fisiológicos (hipercapnia permissiva), podendo-se tolerar valores mais altos de PCO_2 se o pH estiver em valores aceitáveis.

VENTILAÇÃO EM POSIÇÃO PRONA

A posição prona é uma estratégia adjuvante com alguns benefícios fisiológicos: otimização do recru-

TABELA 8 Pressão expiratória positiva (PEEP) baixa × fração inspirada de O_2 (FiO_2)

FiO_2	0,3	0,4	0,4	0,5	0,5	0,6	0,7	0,7	0,7	0,8	0,9	0,9	0,9	1,0
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	18↔24

TABELA 9 Pressão expiratória positiva (PEEP) alta × fração inspirada de O_2 (FiO_2)

Tabela do estudo ALVEOLI										
FiO_2	0,3	0,3	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5↔0,8	0,8	0,9	1,0
PEEP	12	14	14	16	16	18	20	22	22	22↔24
Tabela do estudo LOVS										
FiO_2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0		
PEEP	5↔10	10↔18	18↔20	20	20	20↔22	22	22↔24		

tamento alveolar em áreas dorsais; redução do *shunt* pulmonar; melhora da mecânica respiratória; maior drenagem de secreções; melhora na distribuição das forças mecânicas lesivas.

Deve ser considerada em pacientes com manutenção de relação $PaO_2/FiO_2 \leq 150$ após 12-24 h de ventilação protetora adequada. Quando instituída, em caso de melhora de relação PaO_2/FiO_2, deve-se manter o paciente na posição por pelo menos 16 h (recomenda-se realizar manobra somente caso a equipe assistencial esteja familiarizada com o procedimento). Trata-se de recomendação forte dos *guidelines* da ATS/ESICM/SCCM de 2017 por seu potencial de redução de mortalidade em pacientes com SDRA grave.

MANOBRAS DE RECRUTAMENTO ALVEOLAR

Consistem no aumento transitório da pressão transpulmonar com o intuito de recrutar áreas colapsadas e reduzir atelectasias. O consenso da ATS/ESICM/SCCM se posiciona a respeito do tema como recomendação condicional com baixa a moderada confiança de evidência.

O estudo ART, publicado em 2017, randomizou 1.010 pacientes com SDRA moderada a grave com menos de 72 h de evolução para duas estratégias de manejo da PEEP, mantendo-se V_t = 4-6 mL/kg e $P_{platô} \leq 30$ cmH_2O:

- Recrutamento alveolar com titulação da PEEP, chegando-se a níveis até 45 cmH_2O na manobra incremental e titulando-se, na manobra decremental, até 2 cmH_2O acima da PEEP associada à melhor complacência do sistema respiratório. Após estabilidade na relação P:F por mais de 24 h, a PEEP era decrescida em 2 cmH_2O a cada 8 h.
- Estratégia de PEEP baixa e FiO_2 para otimizar a oxigenação, mantendo-se $P_{platô} \leq 30$ cmH_2O e V_t = 4-6 mL/kg, conforme protocolo ARDSNet.

A comparação entre ambas as estratégias resultou, respectivamente, em: mortalidade em 28 dias de 55,3% *vs.* 49,3% (p = 0,041); mortalidade em 6 meses de 65,3% *vs.* 59,9% (p = 0,04); necessidade de início ou aumento de vasopressores após 1 h de 34,8% *vs.* 28,3% (p = 0,03); barotrauma dentro de 7 dias de 5,6% *vs.* 1,6% (p = 0,001); pneumotórax de 3,2% *vs.* 1,2% (p = 0,03).

Dessa forma, o estudo ART trouxe um potencial dano da estratégia de recrutamento e titulação de PEEP a fim de se otimizar a complacência do sistema respiratório em comparação ao protocolo de PEEP baixa proposto pelo grupo ARDSNet em pacientes com SDRA moderada a grave. Definitivamente, mais ensaios clínicos randomizados tão robustos quanto são necessários para conclusões sobre o tema.

ÓXIDO NÍTRICO (NO) INALATÓRIO

O NO é um vasodilatador natural que, quando administrado por via inalatória, dilata de maneira seletiva a vasculatura pulmonar. Seu início de ação é rápido e a duração de seu efeito é efêmera, por conta de sua curta meia-vida (15-30 s). Sua administração é feita por sistemas pressurizados em mistura com O_2, cujas concentrações são adequadamente reguladas por válvulas.

Sua indicação se respalda em pacientes com hipertensão pulmonar grave agudamente hipoxêmicos ou hemodinamicamente instáveis, porém, por limitadas evidências, acaba sendo utilizado como terapia de resgate no contexto de hipoxemia refratária.

O NO inalatório também é raras vezes utilizado em pacientes com hipoxemia grave ou instabilidade hemodinâmica sem alteração primária da circulação pulmonar. O racional envolve a melhora da relação ventilação/perfusão com a vasodilatação de áreas adequadamente ventiladas e a redução da fração de *shunt*. Em pacientes com SDRA, o NO inalatório demonstrou melhora de parâmetros de oxigenação sem, contudo, otimizar a sobrevida.

ECMO VENOVENOSA

ECMO (*extracorporeal membrane oxygenation*) é utilizada com o intuito de suporte hemodinâmico e/ou respiratório em casos refratários à terapia convencional, com a qual se retira o sangue pelo sistema venoso, oxigena-o artificialmente e o retorna por uma via venosa (ECMO venovenosa [VV]) ou arterial (ECMO venoarterial [VA]). A ECMO-VV é utilizada unicamente para suporte respiratório, enquanto a ECMO-VA, para suporte cardíaco associado ou não ao respiratório. A sobrevida reportada em adultos com indicação respiratória primária é de 56%, conforme os registros da Extracorporeal Life Support Organization.

O estudo Eolia, publicado em 2018, randomizou 249 pacientes com SDRA grave (relação PaO_2:FiO_2 < 50 mmHg por mais de 3 h; relação P:F < 80 por mais de 6 h; ou pH < 7,25 associado a $PaCO_2$ > 60 mmHg por mais de 6 h) para receberem precocemente (primeiros 7 dias de VM) ECMO-VV ou estratégia tradicional (VM protetora, prona, ECMO-VV de resgate). O recrutamento foi cedo interrompido pelo grupo de monitorização por conta de uma regra preestabelecida de futilidade. A análise dos dados obtidos evidenciou uma mortalidade em 60 dias de 35% no grupo de intervenção *vs.* 46% (RR 0,76; IC 0,55-1,04). Os resultados são criticáveis pela interrupção precoce do trabalho, pelo alto percentual (28%) de pacientes mais graves com os quais foi feito *cross over* do grupo convencional para instituição de ECMO de resgate e pela elevada utilização de terapias associadas à melhora de sobrevida e/ou de oxigenação (prona, vasodilatadores pulmonares e bloqueio neuromuscular) no grupo de controle. Muitos autores, a despeito dos resultados supracitados, argumentam que pacientes com SDRA que falham ao tratamento convencional devem ser manejados com ECMO-VV precocemente, e não com terapia de resgate.

SEDAÇÃO DURANTE A VM

As diversas sociedades de medicina intensiva se posicionam contra a utilização de sedação profunda, a menos que haja indicação específica, uma vez que o abuso de sedativos claramente prolonga a duração da VM. Há recomendação, inclusive, para tentativas diárias de redução na dose ou mesmo interrupção de sedativos na ausência de contraindicações.

Interrupções diárias na infusão de sedativos potencialmente estão associadas à redução de mortalidade e de outros eventos adversos (tempo para extubação e alta hospitalar) em pacientes submetidos à VM por mais de 72 h. A comparação de protocolos de sedação com o cuidado usual não protocolar resultou, em favor do primeiro, em menor mortalidade, menor risco de traqueostomia, menor tempo de internação em unidade de terapia intensiva e hospitalar.

Algumas evidências apontam para desfechos favoráveis no que concerne à redução da duração da VM e da internação na unidade de terapia intensiva ao se utilizar dexmedetomidina em comparação aos sedativos tradicionais. Uma revisão da Cochrane que incluiu 6 ensaios clínicos randomizados e 1.624 pacientes críticos com necessidade de VM por mais de 24 h comparou alfa-2-agonistas (clonidina e dexmedetomidina) com sedativos tradicionais (midazolam, propofol, lorazepam) e apontou redução do tempo de VM e da internação na unidade de terapia intensiva, porém maior incidência de bradicardia. O estudo Desire, contudo, não encontrou diferença em pacientes sépticos no que tange à mortalidade em 28 dias, dias livres de VM, mediana de internação na unidade de terapia intensiva e bradicardia. Um ensaio clínico cujo desfecho primário foi o tempo em sedação leve (RASS −2 a +1) até a extubação incluiu 375 pacientes e comparou dexmedetomidina com midazolam. Em favor do alfa-2-agonista, houve menor incidência de *delirium* (54% *vs.* 76,6%) e menor mediana de tempo para extubação (3,7 dias *vs.* 5,6 dias). Não se observou diferença no percentual de tempo em sedação leve, duração da estada na unidade de terapia intensiva e na incidência de bradicardia com necessidade de intervenção.

COMPLICAÇÕES

Os eventos adversos associados à VM aumentam a mortalidade, a duração da VM e da internação na unidade de terapia intensiva e a necessidade de uso

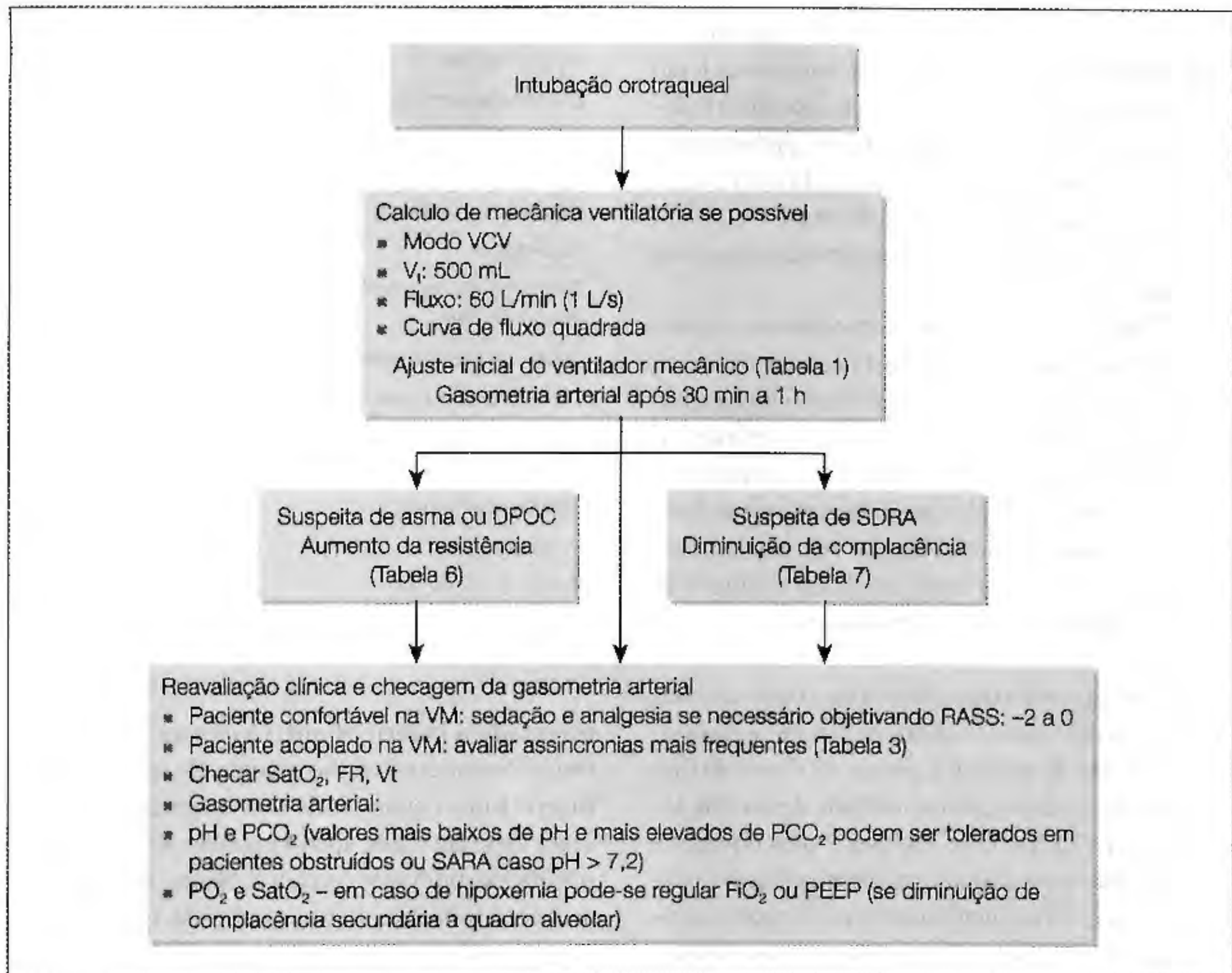


FIGURA 5 Avaliação do paciente após intubação e ajuste inicial do ventilador.
DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; FR: frequência respiratória; PEEP: pressão expiratória positiva; RASS: *Richmond agitation-sedation scale*; SARA: síndrome da angústia respiratória aguda; SDRA: síndrome do desconforto respiratório agudo; VCV: ventilação controlada a volume; VM: ventilação mecânica; V_t: volume corrente.

de antimicrobianos. Destacam-se pneumonia, congestão pulmonar e sistêmica, atelectasia e SDRA. A Tabela 10 resume a prevalência combinada de diversos eventos clínicos.

Em 2013, com base em uma coorte retrospectiva de mais de 20 mil pacientes em VM, o Centers of Disease Control and Prevention (CDC) modificou seus critérios, que antes se limitavam à pneumonia associada à VM (PAV), e desenvolveu um algoritmo para a análise dos eventos adversos associados à VM. Foram detectadas 1.141 condições associadas à VM (12,4/1.000 ventiladores-dias), das quais 431 foram infecções associadas à VM (4,7/1.000 ventiladores-dias). Ressalta-se que qualquer condição associada à VM se associou a mortalidade hospitalar, maior tempo necessário para extubação e para alta hospitalar.

A prevalência de PAV varia de 10% a 20%, com níveis globais médios de 15,6%. Na América Latina, observou-se uma prevalência de 13,8%. Uma coorte europeia realizada em 27 unidades de terapia intensiva incluiu 1.735 pacientes acima de 45 anos em VM por mais de 48 h e concluiu que não havia associação entre as diversas faixas etárias e a incidência de PAV, mas detectou-se associação entre idade e o risco de óbito (OR 2,1 para 65-75 anos; OR 2,3 para > 75 anos).

A sinusite relacionada à VM é outra condição clínica frequente, que acomete 27% dos pacientes em VM por mais de 48 h. Define-se por opacificação ou nível hidroaéreo em método de imagem associado a febre ou hipotermia, leucocitose ou leucopenia e secreção sinusal purulenta. A incidência de sinusite associada à VM em pacientes críticos com febre de origem indeterminada atinge 25%. Trata-se de condição clínica relevante, pois se associa a PAV (OR 3,66; IC 1,81-7,37) e infecção de corrente sanguínea (OR 6,85; IC 2,14-21,92).

Todos os pacientes ventilados mecanicamente estão sob risco de VILI. Mostra-se como uma lesão pulmonar aguda de apresentação inespecífica (edema pulmonar, SDRA, pneumotórax, pneumomediastino, disfunção orgânica múltipla). Os mecanismos principais dessa condição são:

- Barotrauma: induzido por elevadas pressões transpulmonares.
- Volutrauma: causado por sobredistensão alveolar, intimamente relacionado ao barotrauma.
- Atelectrauma: resultado de tensão de cisalhamento (*shear stress*) decorrente da abertura e colapso cíclicos de espaços alveolares recrutáveis.
- Biotrauma: estímulos proinflamatórios induzidos localmente pela VM que se associam, em última instância, a lesão local e extrapulmonar, inclusive disfunção multissistêmica.

TABELA 10 Eventos adversos associados a ventilação mecânica

Eventos adversos	Prevalência
Pneumonia ou aspiração	36%
Edema pulmonar, derrame pleural ou insuficiência cardíaca	28%
Atelectasia	14%
Síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA)	9%
Sepse ou infecção extrapulmonar	3,8%
Distensão abdominal ou síndrome compartimental	3,5%
Evento neurológico agudo	2,9%
Embolia pulmonar	1,2%
Pneumotórax	1,2%
Rolha de secreção	0,3%
Outras complicações	2,6%

A disfagia pós-extubação é uma condição também frequente (relatos variam de 3-62%) e associada a aumento de mortalidade em 28 dias e 90 dias em pacientes admitidos na unidade de terapia intensiva em VM. De fato, VM por 7 dias ou mais é fator de risco para disfagia moderada a grave pós-extubação e, consequentemente, maior permanência hospitalar e riscos de pneumonia nosocomial, reintubação e óbito. Uma coorte retrospectiva com 909 pacientes demonstrou que idade (OR 2,12 para cada 10 incremento de 10 anos) e duração da intubação (OR 1,93 para cada 12 h de incremento) eram fatores de risco independentes para disfagia pós-extubação. Uma avaliação simplificada de rastreio à beira do leito por enfermeiro ou médico pode ser realizada caso o paciente esteja alerta, consiga sentar-se e não tenha fatores de risco para disfagia (VM prolongada, múltiplas intubações). O paciente é orientado a ingerir 90 mL (3 *ounces*) de água. O teste é considerado falho quando ele não consegue ingerir toda a quantidade sem interrupções, apresenta tosse até 1 min após a ingestão ou vocalização úmida, borbulhante ou rouca. Nessas condições, a avaliação fonoaudiológica é indicada. Caso contrário, progride-se à dieta oral.

DESMAME E RETIRADA DO PACIENTE DA VENTILAÇÃO MECÂNICA

Deve ser preconizada a retirada do paciente da VM o mais rápido possível quando clinicamente viável.

Em geral, esse processo é realizado no ambiente de terapia intensiva, porém pode ser feito na emergência em vigência de avaliação criteriosa das indicações e da passagem do paciente pelo teste de respiração espontânea (TRE).

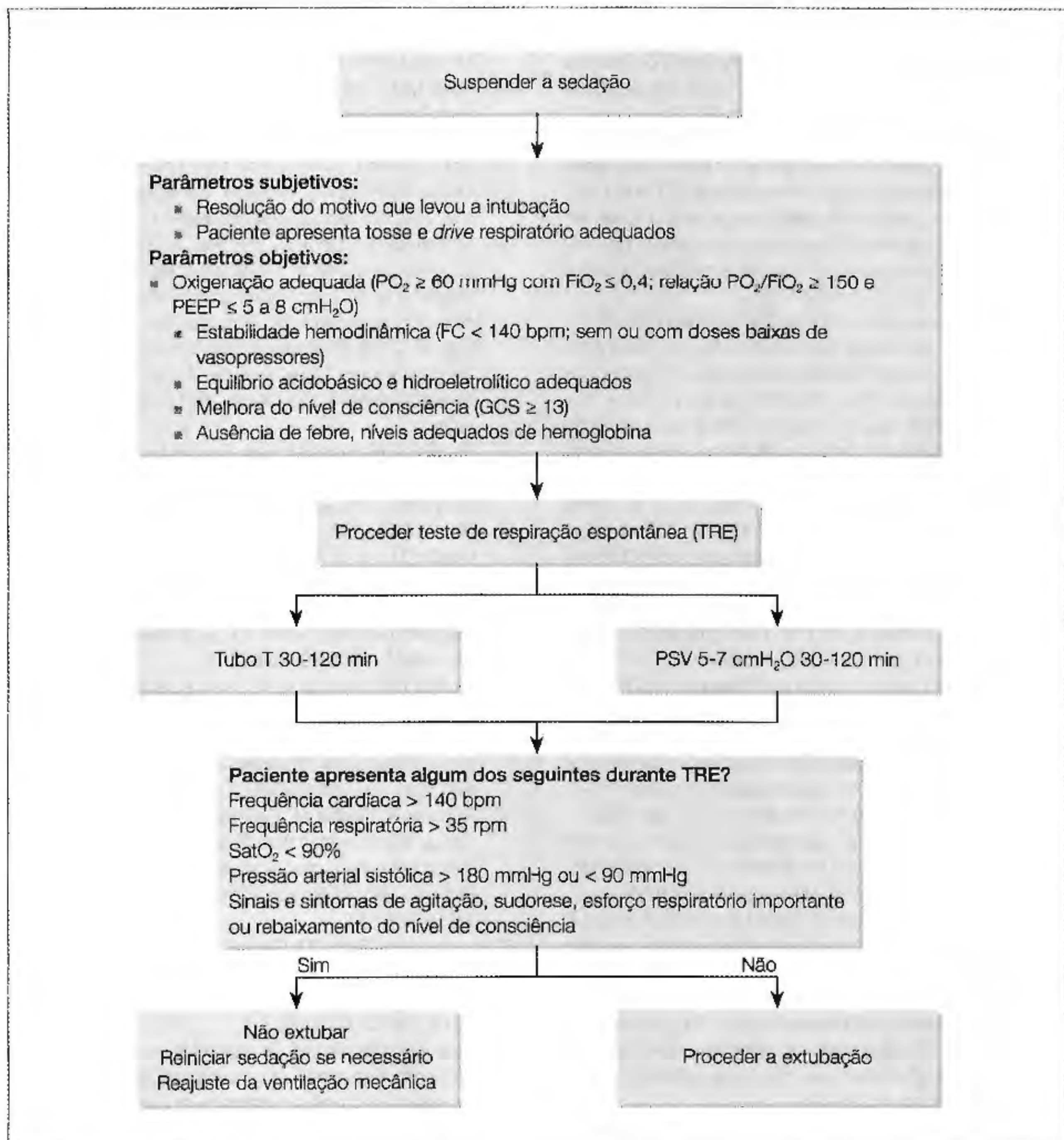


FIGURA 6 Avaliação e desmame de ventilação mecânica.
FC: frequência cardíaca; GCS: escala de coma de Glasgow; PEEP: pressão expiratória positiva.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2000;342(18):1301-8.
2. Agrafiotis M, Vardakas KZ, Gkegkes ID, et al. Ventilator--associated sinusitis in adults: systematic review and meta-analysis. Respir Med. 2012 Aug;106(8):1082-95.
3. American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS). Official clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. Eur Respir J. 2017 Aug;50(2)
4. American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine (ATS/ESICM/SCCM). 2017 guideline on mechanical ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2017 May 1;195(9):1253.
5. Asfar P, Schortgen F, Boisramé-Helms J, et al. Hyperoxia and hypertonic saline in patients with septic shock (HYPER-S2S): a two-by-two factorial, multicentre, randomised, clinical trial. Lancet Respir Med. 2017 Mar;5(3):180-90
6. Berg KM, Clardy P, Donnino MW. Noninvasive ventilation for acute respiratory failure: a review of the li-

terature and current guidelines. Intern Emerg Med. 2012;7(6):539-45.
7. Bloomfield R, Noble DW, Sudlow A. Prone position for acute respiratory failure in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Nov 13;(11):CD008095.
8. British Thoracic Society/Intensive Care Society (BTS/ICS) guideline on ventilatory management of acute hypercapnic respiratory failure in adults. Thorax 2016 Apr;71 Suppl 2:ii1.
9. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2004 Jul 22;351(4):327-36.
10. Burry L, Rose L, McCullagh IJ. Daily sedation interruption versus no daily sedation interruption for critically ill adult patients requiring invasive mechanical ventilation. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jul 9;(7):CD009176.
11. Carvalho CRR, Toufen Junior C, Franca SA. Ventilação mecânica: princípios, análise gráfica e modalidades ventilatórias. Jornal Brasileiro de Pneumologia. 2007;33:54-70.
12. Cavalcanti AB, Suzumura ÉA, Laranjeira LN, et al., Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial (ART) Investigators. Effect of lung recruitment and titrated positive end-expiratory pressure (PEEP) vs. low PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. JAMA. 2017 Oct 10;318(14):1335-45.
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guideline on ventilator-associated events. CDC 2014 January.
14. Chu DK, Kim LH, Young PJ, et al. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2018 Apr 28;391(10131):1693-705.
15. Combes A, Hajage D, Capellier G, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2018;378:1965.
16. Doyle A, Joshi M, Frank P, Craven T, Moondi P, Young P. A change in humidification system can eliminate endotracheal tube occlusion. J Crit Care. 2011;26(6):637.e1-4.
17. Fraser GL, Devlin JW, Worby CP. Benzodiazepine versus nonbenzodiazepine-based sedation for mechanically ventilated, critically ill adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Crit Care Med. 2013 Sep;41(9 Suppl 1):S30-8.
18. Girardis M, Busani S, Damiani E, et al. Effect of conservative vs conventional oxygen therapy on mortality among patients in an intensive care unit: The Oxygen-ICU Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016 Oct 18;316(15):1583-9.
19. Guerin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2013;368(23):2159-68.
20. Huan YT, Singh, J. Basic modes of mechanical ventilation. In: Papadakos P, Lachmann B, eds. Mechanical ventilation: clinical applications and pathophysiology. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. p. 247-55.
21. Kawazoe Y, Miyamoto K, Morimoto T. Effect of dexmedetomidine on mortality and ventilator-free days in patients requiring mechanical ventilation with sepsis: a randomized clinical trial. JAMA. 2017 Apr 4;317(13):1321-8.
22. Klompas M, Li L, Kleinman K, Szumita PM, Massaro AF. Associations between ventilator bundle components and outcomes. JAMA Intern Med. 2016 Sep 1;176(9):1277-83.
23. Klompas M. Potential strategies to prevent ventilator-associated events. Am J Respir Crit Care Med. 2015 Dec 15;192(12):1420-30.
24. Kollef MH, Chastre J, Fagon JY, et al. Global prospective epidemiologic and surveillance study of ventilator-associated pneumonia due to Pseudomonas aeruginosa. Crit Care Med. 2014 Oct;42(10):2178-87.
25. Macht M, White SD, Moss M. Swallowing dysfunction after critical illness. Chest. 2014 Dec;146(6):1681-9.
26. MacIntyre NR, Cook DJ, Ely EW, Jr., Epstein SK, Fink JB, Heffner JE, et al. Evidence-based guidelines for weaning and discontinuing ventilatory support: a collective task force facilitated by the American College of Chest Physicians; the American Association for Respiratory Care; and the American College of Critical Care Medicine. Chest. 2001;120(6 Suppl):375s-95s.
27. Magill SS, Klompas M, Balk R, et al. Developing a new, national approach to surveillance for ventilator-associated events. Crit Care Med. 2013 Nov;41(11):2467-75.
28. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. JAMA. 2008;299(6):637-45.
29. Minhas MA, Velasquez AG, Kaul A, et al. Effect of protocolized sedation on clinical outcomes in mechanically ventilated intensive care unit patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Mayo Clin Proc. 2015 May;90(5):613-23.
30. Panwar R, Hardie M, Bellomo R, et al. Conservative versus liberal oxygenation targets for mechanically ventilated patients. a pilot multicenter randomized controlled trial. Am J Respir Crit Care Med. 2016 Jan 1;193(1):43-51.
31. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2010;363(12):1107-16.
32. Peak GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2009; 374:1351.
33. Piraino T. 2016 Year in review: noninvasive ventilation. Respir Care. 2017;62(5):623-8.
34. Roussos C, Koutsoukou A. Respiratory failure. Eur Respir J Suppl. 2003 Nov;47:3s-14s.
35. Schefold JC, Berger D, Zurcher P, et al. Dysphagia in Mechanically Ventilated ICU Patients (DYnAMICS): a prospective observational trial. Crit Care Med. 2017 Dec;45(12):2061-9.
36. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. N Engl J Med. 2013 Nov 28;369(22):2126-36.
37. Taccone P, Pesenti A, Latini R, et al. Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. JAMA. 2009 Nov 11;302(18):1977-84.
38. Tobin, MJ. Advances in mechanical ventilation. N Engl J Med. 2001 Jun 28;344(26):1986.

7

Acesso venoso guiado por ultrassonografia

Carla Andrade Petrini
Eduardo Alher João
Lucas Oliveira Marino

Pontos importantes

- O acesso venoso guiado por ultrassonografia diminui a taxa de complicações e aumenta a taxa de sucesso do procedimento.
- As evidências são maiores para o acesso venoso jugular e o femoral, se comparados ao subclávio.
- As contraindicações são semelhantes às do método guiado por referências anatômicas.
- Os vasos se apresentam, ao ultrassom, como estruturas tubulares anecoicas. Veias são compressíveis e aumentam de diâmetro com a manobra de Valsalva ou de Trendelemburg. O Doppler pode ajudar na diferenciação.
- A técnica dinâmica, longitudinal ou transversal, é mais eficaz do que a estática.
- O diâmetro da veia é um dos principais preditores de sucesso na canulação.

INTRODUÇÃO

A punção de acesso venoso central no departamento de emergência (DE) é um procedimento bastante importante e corriqueiro, porém eventualmente difícil e seguido de complicações.

Punções arteriais, hematomas, hemotórax, pneumotórax e lesão de nervo periférico são complicações mecânicas descritas durante a inserção de cateteres venosos centrais (CVC). As complicações descritas variam em incidência entre 0,3-10% conforme o sítio de punção, fatores inerentes ao paciente e experiência do operador. As taxas de complicações descritas para punções de veias subclávia e jugular interna são semelhantes (6,2-10,7% e 6,3-11,8%, respectivamente). A primeira apresenta maior risco de pneumotórax e hemotórax, enquanto a segunda, maior incidência de hematomas e punções arteriais, conquanto estes últimos sejam mais comuns nos acessos femorais. Uma vez que a cateterização femoral se associa a maior frequência de complicações mecânicas (12,8-19,4%), os outros dois sítios devem ser os de escolha na ausência de contraindicações.

A ultrassonografia (USG) para utilização por não radiologistas como guia à inserção de CVC foi introduzida na prática clínica em 1978. Desde então, numerosos estudos têm sido conduzidos para avaliar os benefícios e as dificuldades com a técnica e suas indicações. Um consenso publicado recentemente recomenda dezesseis requisitos básicos para o adequado treinamento na inserção de CVC. Destes, incluem-se programas educacionais relacionados à técnica de acesso guiado por ultrassom e à simulação com o método, ambos com nível de evidência B e grau de recomendação forte.

Diversos ensaios clínicos randomizados e metanálises apontam para redução na taxa de complicações, aumento no sucesso do procedimento e diminuição do tempo de execução com o auxílio da ultrassonografia. Essas evidências são mais robustas com o guia em tempo real (técnica dinâmica) para as veias jugular interna (VJI) e femoral (VF), muito embora diversos trabalhos também orientem o recurso para a veia subclávia (VSC).

A primeira metanálise foi publicada em 1996 por Randolph et al. Os ensaios clínicos incluídos, no total de oito, avaliaram a utilização de ultrassom tanto no modo bidimensional como no Doppler para guiar CVC em VJI e/ou VSC. Os resultados

favoreceram o guia em tempo real em relação à técnica por referências anatômicas: menor taxa falha no procedimento (RR 0,32 [IC 0,18-0,55]), menor número de tentativas (RR 0,6 [0,45-0,79]) e menor incidência de complicações (RR 0,22 [IC 0,1-0,45]).

Seis anos depois, em 2003, uma metanálise conduzida no Reino Unido por Hind et al. incluiu 18 estudos com um total de 1.646 pacientes. Os dados provenientes de ultrassonografia (USG) bidimensional foram analisados separadamente àqueles obtidos com Doppler. A USG bidimensional mais uma vez evidenciou redução do número de tentativas para o sucesso do procedimento e de suas complicações. Os resultados se mostraram promissores para VJI; todavia, para VSC, a utilização de ultrassom foi inferior à técnica clássica tanto na taxa de sucesso do procedimento quanto no tempo necessário para sua realização.

Milling et al. publicaram um *trial* em 2005 com 201 pacientes submetidos ao acesso venoso jugular interno, divididos em três grupos: técnica baseada em referências anatômicas, guia estático e guia dinâmico com USG. O auxílio do ultrassom, sobremaneira com a técnica dinâmica, determinou maior taxa de sucesso na primeira tentativa de punção, menor necessidade de tentativas e menor tempo para a execução do procedimento. Leung et al. conduziram um ensaio clínico no DE com 130 pacientes submetidos ao acesso venoso jugular interno e demonstraram maior taxa de sucesso (93,9%) e menor taxa de complicações (4,6%) com a técnica dinâmica, comparada ao acesso por referências anatômicas (78,5% e 16,9%, respectivamente).

No que tange ao acesso venoso femoral, alguns *trials* e estudos observacionais apontam para os benefícios da técnica guiada por ultrassom. Uma coorte coreana comparou 28 acessos femorais para diálise guiados por USG com 38 procedimentos referenciados por anatomia. Com o método complementar o procedimento durou menos tempo, houve maior sucesso na primeira tentativa de punção (92,9% *vs.* 55,3%) e menor incidência de punções arteriais (7,1% *vs.* 15,8%) e de hematomas (0% *vs.* 2,6%). Um ensaio clínico americano avaliou a passagem de acesso femoral guiado e não guiado durante a reanimação cardiopulmonar e demonstrou, em favor da técnica com USG, maior rapidez, menor taxa de punções arteriais inadvertidas e maior taxa de sucesso.

Quanto à VSC, as evidências ainda são controversas. As abordagens tradicionais (supra e infraclavicular), assim como o acesso axilar, têm sido objeto de estudo. Algumas evidências apontam para um eventual aumento no tempo para execução do procedimento e a não otimização da taxa de sucesso de canulação da veia. Entretanto, alguns estudos apontam para menor incidência de complicações. Uma revisão sistemática incluiu 10 *trials*, dos quais 6 utilizaram a técnica dinâmica; 1, a estática; e 3 associaram o Doppler. Não houve diferença na taxa de falência de cateterização da veia na primeira tentativa comparada à técnica clássica, porém o risco de complicações foi significativamente menor (OR 0,53 [IC 0,41-0,69]). Em contrapartida, um estudo randomizado e controlado conduzido em terapia intensiva, e não na unidade de emergência, com 401 pacientes, evidenciou maior sucesso (100% *vs.* 87,5%), menor número de tentativas, menor tempo do procedimento e menos complicações mecânicas (punções arteriais, hematomas, hemotórax, pneumotórax, tamponamento cardíaco e lesão de plexo braquial e de nervo frênico).

Outro ponto de discussão é a experiência necessária do operador para a execução do procedimento. Curiosamente, estudos que focaram em operadores inexperientes evidenciaram maiores benefícios nesse grupo em comparação àqueles hábeis, porém essa variável ainda carece de adequada validação científica e estatística. O treinamento em USG tem se popularizado nas residências médicas fora da área de radiologia e os entusiastas do método o apontam como o "novo estetoscópio"; por conseguinte, não como um exame complementar, mas como um adicional ao exame clínico. Evidências apontam que médicos não radiologistas conseguem aplicar a USG em exames focados com excelente acurácia e enfoque deve ser dado ao entendimento teórico da física do ultrassom, do maquinário e da correta interpretação da imagem. O número ideal para se declarar proficiente no método não é bem estabelecido, porém, com base em *guidelines* de outros procedimentos invasivos e dada a simplicidade do método, dez procedimentos parece ser uma quantidade minimamente adequada. Nguyen et al. publicaram um *trial* com resultados animadores. Escores de avaliação do processo de aprendizado e o tempo necessário para a canulação da veia melhoraram em pouco tempo com pequeno número de procedimentos, independentemente da experiência prévia do médico assistente com USG.

A análise de custo é uma preocupação frequente ao se recomendar o uso rotineiro da USG para guiar a inserção de CVC, uma vez que há o aumento de custos com a compra do aparelho, com sua manutenção e com o treinamento profissional. Porém, essa customização pode ser compensada com economia na redução de complicações que resultam em maior duração da internação e em tratamentos adicionais. Uma revisão publicada em 2003 analisou a custo-efetividade da USG bidimensional para guiar CVC e indicou uma economia de $3.249,00 para cada 1.000 procedimentos, assumindo um uso mínimo de 15 minutos por semana do aparelho.

INDICAÇÕES, CONTRAINDICAÇÕES E PRECAUÇÕES

Em 2001, a Agency for Healthcare Research and Quality, uma agência governamental norte-americana encarregada de otimizar a qualidade da assistência à saúde e a segurança do paciente, recomendou o uso do ultrassom para guiar a inserção de CVC como uma das 11 principais práticas baseadas em evidência. Dessa forma, o acesso venoso central guiado por USG está indicado a todos os pacientes que necessitem dessa intervenção no caso de haver disponibilidade do aparelho e experiência da equipe médica.

De modo semelhante, a agência britânica National Institute for Clinical Excellence exibe as seguintes recomendações no que tange à passagem de acesso venoso central guiado por USG:

- A técnica guiada por USG bidimensional deve ser a preferida na inserção de cateter venoso central em VJI em situações eletivas tanto em adultos quanto em crianças.
- A referida técnica deve ser considerada na maioria das situações clinicas, tanto eletivas quanto emergenciais.
- É recomendado adequado treinamento de todos os profissionais envolvidos na execução do procedimento para atingir a proficiência desejada.

As contraindicações e precauções são as mesmas descritas no acesso venoso central baseado em referências anatômicas. Cuidado especial deve ser tomado em pacientes obesos mórbidos, nos quais a formação da imagem pode ser de má qualidade por conta da dificuldade de transmissão de ondas sonoras através do tecido adiposo. Outras situações podem dificultar a identificação da veia, como hipovolemia e proximidade com estruturas ósseas. Atenção deve ser dada ao diâmetro da secção transversa da veia. Caso menor que 5 mm, considerar contraindicação relativa e trocar o sítio de punção.

Uma coorte americana publicada em 2010 por Theodoro et al. avaliou os fatores de risco de eventos adversos em 289 inserções de CVC em VJI guiados por USG no DE. Eventos adversos foram constatados em 57 tentativas (19,7%), sendo a maioria (11%, 31 tentativas) de insucesso na passagem do dispositivo. História prévia de hemodiálise e experiência intermediária com acesso venoso guiado por USG foram os fatores associados a tais eventos. Interessante notar que obesidade, coagulopatia e hiperinsuflação pulmonar, contextos tradicionalmente associados a complicações, não foram associados a eventos adversos.

ASPECTOS TÉCNICOS

Transdutor e aparelho

O transdutor de escolha para o acesso vascular é o linear, de alta frequência (5-12 MHz), pois possibilita uma boa resolução nos tecidos superficiais. O formato linear ainda permite adequada compressão dos vasos, o que ajuda na diferenciação entre veia e artéria.

O aparelho deve estar adequadamente configurado (*preset*) no modo vascular.

Como em todo acesso venoso central, a técnica estéril com barreira completa deve ser garantida. Invólucros plásticos estéreis com o intuito de envolver o transdutor estão comercialmente disponíveis apenas para esse fim. Em sua indisponibilidade, podem ser adaptadas luvas e aventais estéreis ou capas para videolaparoscopia. A princípio, aplica-se gel condutor na superfície do transdutor e ele é coberto com a superfície estéril disponível. Atentar para retirar toda a interposição gasosa entre o gel e a capa, pois bolhas de ar podem diminuir a qualidade da imagem. Coloca-se um elástico ou amarra-se uma gaze estéril ao redor do transdutor, de modo a fixá-lo junto ao invólucro. Em seguida, aplica-se uma substância condutora estéril (gel ou povidine-iodine degermante) entre o transdutor já coberto e a pele do paciente.

Localização dos vasos e variações anatômicas

As referências anatômicas clássicas devem ser utilizadas como um norte inicial para a colocação do



FIGURA 1 Transdutor linear.

transdutor. Estudos de USG em voluntários saudáveis evidenciaram grande variação no posicionamento da VJI de acordo com a posição da cabeça ou a rotação do pescoço. A localização da veia com a USG é particularmente benéfica naqueles pacientes com condições que dificultam o acesso venoso central, como obesidade, edema, incapacidade de tolerar decúbito, múltiplas cateterizações prévias ou falência da técnica clássica de punção.

A técnica por referências anatômicas se resguarda na localização esperada da veia e da artéria. Variações anatômicas são incomuns, mas, quando presentes, podem complicar o procedimento. Denys e Uretsky avaliaram a localização da VJI em 200 pacientes e identificaram a veia na posição anatômica (anterior e lateral até 1 cm da artéria carótida) em 92% dos pacientes.

Os vasos serão visualizados como estruturas tubulares anecoicas (pretas). As veias, ao contrário das artérias, são totalmente compressíveis, apresentam paredes finas, formato oval e aumentam de diâmetro com manobra de Valsalva e com a posição de Trendelemburg. Ademais, não evidenciam pulsação arterial. A ausência de compressibilidade é sinal de trombose do segmento, independentemente de se visualizar o trombo (material hiperecogênico) no interior do vaso. Trata-se de contraindicação à punção.

Em caso de dúvida na adequada identificação dos vasos, o modo Doppler pode conferir informações adicionais a respeito da velocidade e do sentido do fluxo sanguíneo. O Doppler colorido (*color Doppler*) adiciona as cores azul e vermelha à escala de cinza, de modo que, por convenção, o fluxo azul se distancia do transdutor, enquanto o vermelho se aproxima. Vale ressaltar que essa configuração pode ser alterada no aparelho. O Doppler espectral avalia o formato da onda de fluxo e diferencia, pois, a arterial da venosa. A curva arterial é pulsátil e com maiores pressões.

Após a correta identificação da veia, alguns ajustes de imagem podem ser efetuados. O ganho se refere à intensidade do brilho da escala de cinza. A profundidade ideal deve incluir os vasos e uma pequena quantidade de tecido subjacente a eles.



FIGURA 2 Vasos cervicais em corte transversal.
VJI: veia jugular interna; ACI: artéria carótida interna.



FIGURA 3 Vasos cervicais em corte transversal após compressão do transdutor.
VJI: veia jugular interna; ACI: artéria carótida interna.

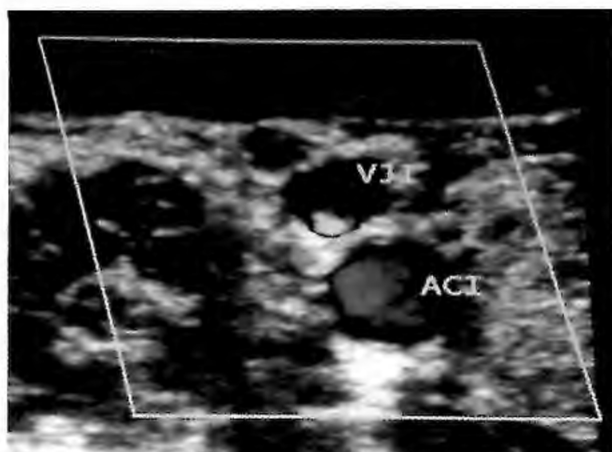


FIGURA 4 Vasos cervicais com Doppler colorido em corte transversal.
VJI: veia jugular interna; ACI: artéria carótida interna.



FIGURA 5 Vasos cervicais em corte longitudinal.
VJI: veia jugular interna; ACI: artéria carótida interna.

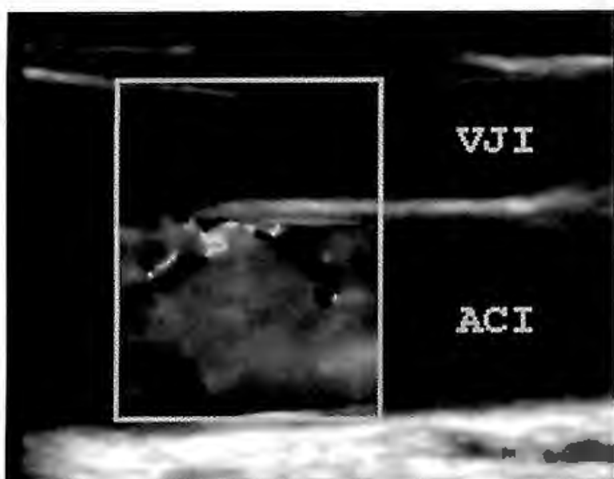


FIGURA 6 Vasos cervicais em corte longitudinal com Doppler colorido.
VJI: veia jugular interna; ACI: artéria carótida interna.

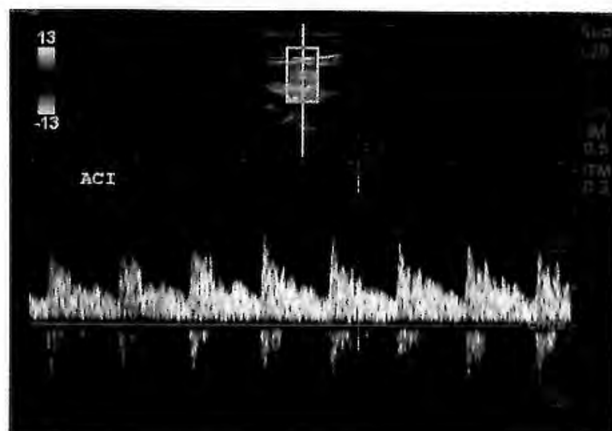


FIGURA 7 Doppler espectral da artéria carótida interna.
ACI: artéria carótida interna.



FIGURA 8 Doppler espectral da veia jugular interna.
VJI: veia jugular interna.

TÉCNICAS DE PUNÇÃO

Técnica estática

Esta técnica é utilizada com o intuito de identificar o posicionamento da veia, confirmar sua patência e marcar o local para punção antes do procedimento. Portanto, não há necessidade de materiais estéreis para envolver o transdutor.

De modo ideal, marcam-se dois pontos na pele do paciente. Um exatamente sobrejacente à veia e outro 1 a 2 cm de distância do primeiro, de modo que este último marca onde será introduzida a agulha e o primeiro direcionará o trajeto da agulha. Essa abordagem exige menores experiência e treinamento, porém apresenta menores taxas de sucesso. Logo, deve ser utilizada na indisponibilidade de equipamento necessário para a técnica dinâmica.

A Agency for Healthcare Research and Quality recomendou, em publicação datada de 2001, que todo acesso venoso central fosse guiado por USG em tempo real (técnica dinâmica), sugerindo a ine-

ficácia da abordagem estática para esse fim. Milling et al. refutaram essa orientação em seu *trial* em 2005. Segundo os autores, a técnica estática é capaz de dobrar o sucesso na primeira tentativa de punção, se comparada à técnica baseada em referências anatômicas, e se aproxima da técnica dinâmica no que tange ao número de tentativas e ao sucesso na primeira tentativa de punção e na canulação.

Técnica dinâmica transversal (eixo curto)

Posiciona-se o transdutor de modo perpendicular ao sentido da veia e, dessa forma, obtém-se uma secção transversa dela, que deve ser apresentada no centro da imagem a fim de facilitar o procedimento.

Nessa técnica, há adequada visualização das estruturas circunvizinhas, inclusive da artéria, que pode ser analisada comparativa e simultaneamente à veia. Ela ainda permite a correção da trajetória laterolateral da agulha durante a punção. Mede-se a profundidade da veia, a distância entre seu centro e a pele. A agulha deve ser introduzida em uma angulação de 45° em um ponto equidistante, com extensão de cerca de 1,4 vez a profundidade. Por exemplo, caso a veia diste 2 cm da pele, a punção deverá ser realizada a 2 cm do transdutor, introduzindo 2,8 cm da agulha (Figura 9).

Vale lembrar que o feixe de ultrassom também fará uma secção transversa da agulha e, portanto, ela será visualizada como um ponto branco brilhante (hiperecoico). Eventualmente, a agulha será

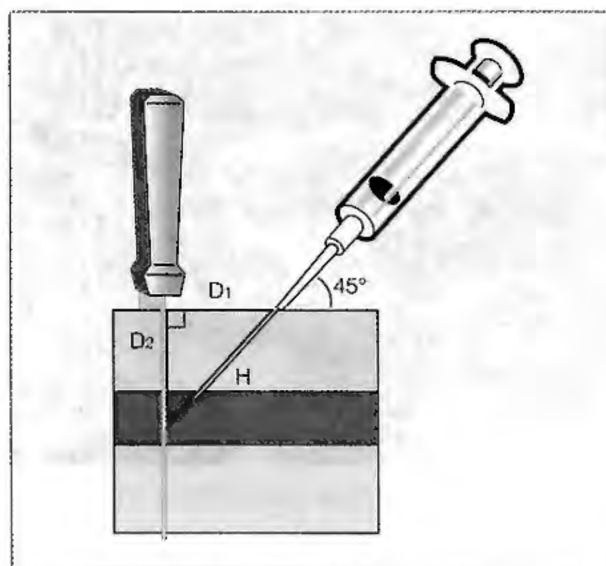


FIGURA 9 Orientação da agulha na punção com angulação a 45°. D1 = D2; H = 1,4 D1.
Adaptada de Noble VE (2011).

de difícil visualização por sua pequena área de secção transversa. Caso não haja refluxo de sangue após a introdução da extensão calculada da agulha, o eixo laterolateral precisará ser corrigido e ela não deverá ser introduzida com mais profundidade, a fim de evitar punções inadvertidas. Após o refluxo de sangue, o transdutor deve ser deixado sobre o campo estéril e o procedimento precisa transcorrer normalmente pela técnica de Seldinger.

Com auxílio de USG, confirma-se o posicionamento do cateter no interior do lúmen da veia, que

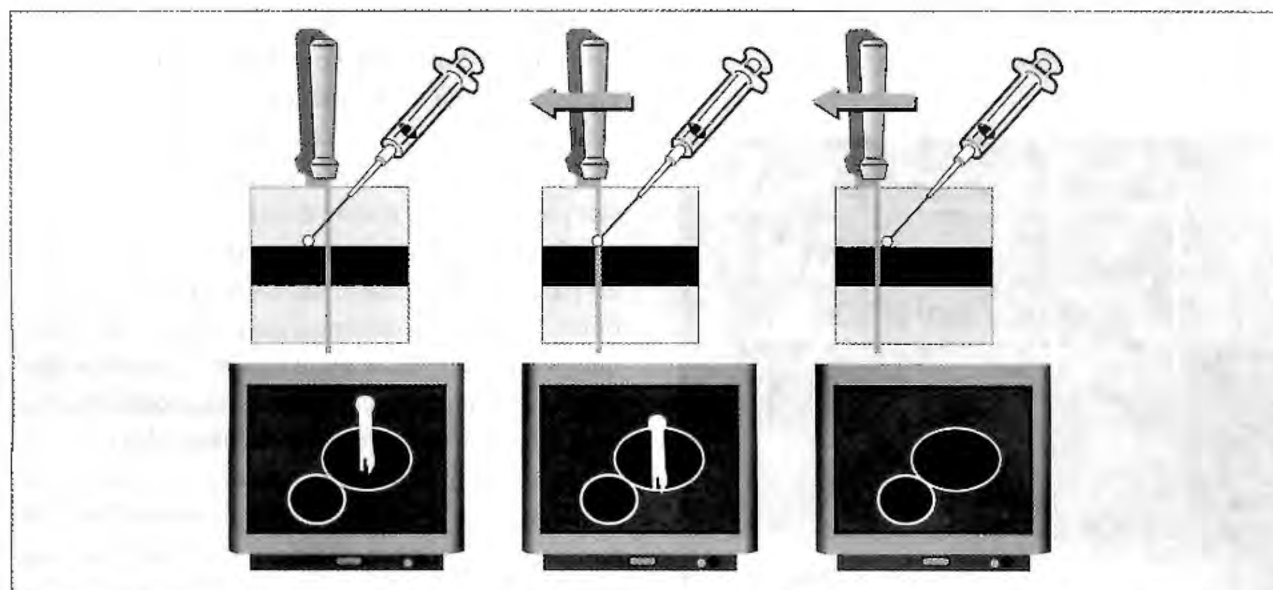
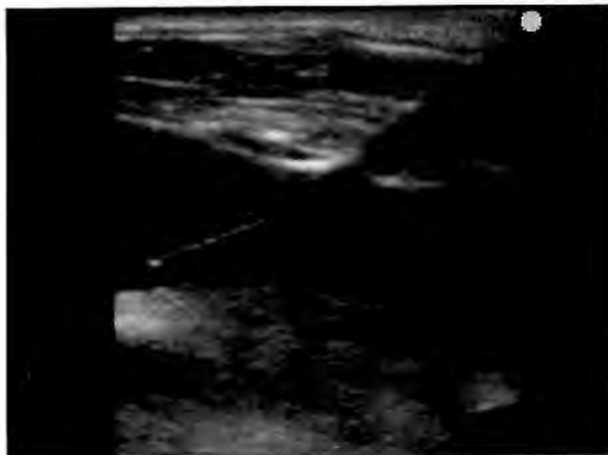


FIGURA 10 Formação da imagem ecográfica conforme posicionamento da agulha em relação ao feixe ultrassonográfico no corte transversal.
Adaptada de Noble VE (2011).



FIGURA 11 Ponta da agulha transfixando a veia.



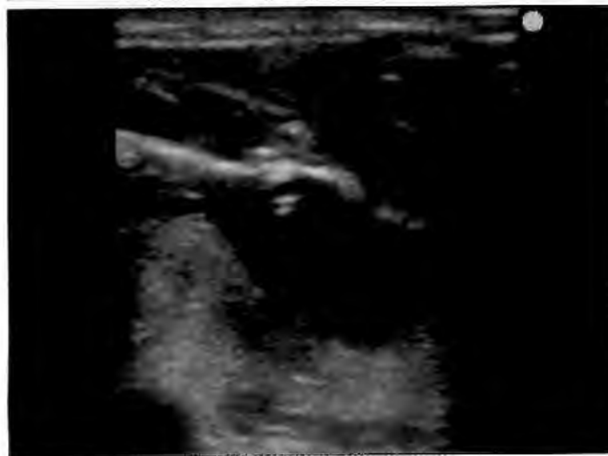


FIGURA 12 Visualização do cateter no interior da veia (cortes longitudinal e transversal, repectivamente).

se apresenta como uma estrutura tubular, hiperecogênica (branca) mais bem visualizada no corte longitudinal. A identificação do CVC pode ser tecnicamente difícil.

Técnica dinâmica longitudinal (eixo longo)

Recomenda-se começar pelo eixo curto, identificar a veia e girar o transdutor de modo progressivo até 90°, observando o vaso ao longo de seu maior eixo. O transdutor deve ser posicionado no local onde se observa o maior diâmetro da veia, o que coincide com seu centro. A agulha será introduzida no mesmo eixo do transdutor; dessa maneira, consegue-se seguir toda a sua trajetória até ser puncionada a veia.

É uma técnica com maior dificuldade de execução, uma vez que não possibilita a visualização simultânea da artéria e dificulta a orientação da trajetória laterolateral da agulha. Ademais, exige maior treinamento para fixar o transdutor na posição correta sem movê-lo, o que aumenta a dificuldade para o êxito no procedimento, em especial quando executado por apenas um médico.

Vale ressaltar que, caso a trajetória da agulha saia do plano do transdutor, ela deve ser recolhida superficialmente e redirecionada. Um erro comum é, em vez de manter o transdutor fixo na mesma posição, movê-lo para localizar a agulha com a trajetória incorreta.

Diante do exposto, qual deve ser a melhor abordagem? Milling et al. sugerem que o diâmetro da veia é um bom preditor de sucesso na canulação. Diâmetro menor que 5 mm, em geral, é compensado contralateralmente com uma veia de maior calibre e, portanto, nessa situação, recomenda-se a troca do sítio de punção. Entre 5 e 10 mm, considera-se uma contraindicação relativa à técnica estática. No caso de diâmetro maior que 10 mm, uma abordagem custo-efetiva sugerida é a técnica estática com até três tentativas, seguida pela técnica dinâmica de resgate no caso de falha.

Pode-se padronizar, porém, o guia em tempo real como de escolha e utilizar a técnica estática quando o operador não estiver capacitado a realizar sozinho a técnica dinâmica e não houver um segundo médico disponível para auxiliar. Outro *trial* condu-

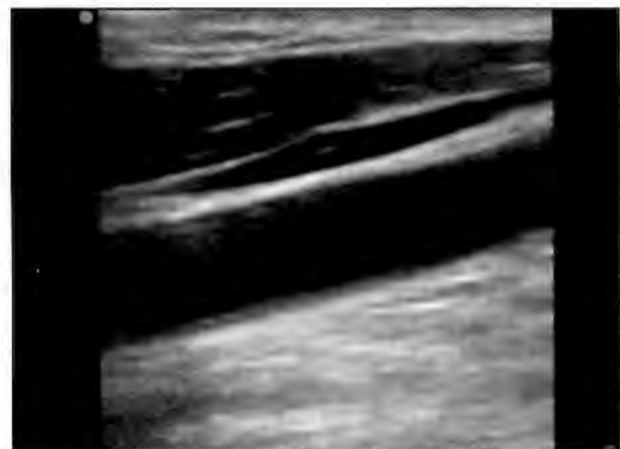


FIGURA 13 Fio-guia no interior da veia jugular interna.

zido por Milling et al. comparou o sucesso da canulação da VJI pela técnica dinâmica transversal com um ou dois médicos residentes de medicina de emergência e não encontrou diferença estatisticamente significativa. No caso de o procedimento ser realizado por dois profissionais, aquele que for o mais experiente em °deve operar o aparelho.

OUTROS USOS DA ULTRASSONOGRAFIA DE VASOS

Cateter central de inserção periférica (PICC)

Este tipo de cateter tem se tornado popular por ser uma alternativa menos invasiva, mais confortável e de fácil inserção em relação ao CVC. Utilizam-se as veias dos membros superiores, por exemplo a cefálica e a basílica, e cateteres mono, duplo e triplo lúmen estão disponíveis. Assim como com CVC, quanto maior o número de vias, maior é o risco de infecção relacionada a cateter.

Um grupo de radiologistas intervencionistas reportou a inserção de 355 PICCs guiados por USG em 262 pacientes, com uma taxa de sucesso de 99%, média de 1,2 punção e somente 2 complicações menores relatadas. Experiência semelhante foi demonstrada por enfermeiras, estudo que evidenciou uma redução de 42% no número de punções necessárias para se canular a veia.

A despeito de sua rota de inserção, evitar complicações como pneumotórax e lesão a vasos do pescoço e do tórax; destaca-se que PICCs se associam a maior risco de trombose venosa superficial e profunda se comparados a CVC. Estimativas apontam que os PICCs são responsáveis por até um terço dos casos de trombose venosa profunda (TVP) de membros superiores.

Cateterização de artéria radial

A USG foi estudada em pequenas séries com o intuito de facilitar a cateterização radial em pacientes hipotensos ou com artérias radiais impalpáveis.

Um estudo randomizado comparou a cateterização radial guiada por USG bidimensional com a técnica palpatória e mostrou maior sucesso de canulação na primeira tentativa (62% *vs.* 34%, respectivamente).

Posicionamento do fio-guia e do CVC e pneumotórax pós-punção

Um estudo preliminar de Maury et al. utilizou a USG para avaliar a detecção de pneumotórax pós-procedimento e mau posicionamento do cateter. É interessante notar que a utilização do método com esse fim levou uma média de 6 min para sua execução, enquanto a radiografia demorou 80 min. Os resultados desse estudo apontaram para uma promissora realidade com economia de tempo e de custos. Ressalta-se que, para tanto, exigem-se maiores habilidades do operador, que necessita dominar a técnica de identificação ultrassonográfica de pneumotórax e ter noções de ecocardiografia para detecção de localização distal intracardíaca da ponta do cateter. A confirmação do posicionamento do fio-guia antes de ser dilatado também é bastante recomendável, uma vez que evita a dilatação inadvertida da artéria no caso de uma punção arterial desapercebida.

Uma metanálise que incluiu 20 estudos apontou sensibilidade de 88% e especificidade de 99% para a detecção de pneumotórax com a utilização da USG, em contraposição a 52% e 100% da radiografia de tórax, respectivamente.

TABELA 1 Passo a passo da inserção do cateter venoso central guiado por ultrassom

1° passo	Aplicar gel sobre o transdutor
2° passo	Cobrir o transdutor com invólucro plástico estéril
3° passo	Assegurar que não haja interposição gasosa que comprometa a qualidade da imagem
4° passo	Fixar o invólucro plástico no transdutor com elástico estéril (no caso de indisponibilidade, amarrar com gaze estéril)
5° passo	Aplicar meio de condução estéril na superfície cutânea (gel ou povidine-iodine degermante)
6° passo	Centralizar a veia-alvo (técnica transversal) ou obter adequada visualização longitudinal (técnica longitudinal) e distinguir veia de artéria
7° passo	Anestesiar o sítio de punção
8° passo	Proceder à punção acompanhando a ponta da agulha (técnica transversal) ou a sua trajetória (técnica longitudinal)

LITERATURA RECOMENDADA

1. Bedel J, Vallée F, Mari A, et al. Guidewire localization by transthoracic echocardiographfy during central venous catheter insertion: a periprocedural method to evaluate catheter placement. Intensive Care Med. 2013;39:1932.
2. Buzzas GR, Kern SJ, Smith RS, Harrison PB, Helmer SD, Reed JA. A comparison of sonographic examinations for trauma performed by surgeons and radiologists. J Trauma. 1998;44(4):604-6.
3. Chalmers N. Ultrasound guided central venous access. NICE has taken sledgehammer to crack nut. Br Med J. 2003;326(7391):712.
4. Denys BG, Uretsky BF. Anatomical variations of internal jugular vein location: impact on central venous access. Crit Care Med. 1991;19(12):1516-9.
5. Ernst A, Silvestri GA, Johnstone D. Interventional pulmonary procedures: guidelines from the American College of Chest Physicians. Chest. 2003;123(5):1693-717.
6. Gillman LM, Blaivas M, Lord J, et al. Ultrasound confirmation of guidewire position may eliminate accidental arterial dilatation during central venous cannulation. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2010;18:39.
7. Hayashi H, Amano M. Does ultrasound imaging before puncture facilitate internal jugular vein cannulation? Prospective randomized comparison with landmark-guided puncture in ventilated patients. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2002;16:572-5.
8. Hind D, Calvert N, McWilliams R, Davidson A, Paisley S, Beverley C, Thomas S. Ultrasonic locating devices for central venous cannulation: meta-analysis. Br Med J. 2003;327(7411):361.
9. Johansson E, Hammarskjold F, Lundberg D, Arnlind MH. Advantages and disadvantages of peripherally inserted central venous catheters (PICC) compared to other venous lines: a systematic review of the literature. Acta Oncol. 2013;52:886.
10. Karakitsos D, Labropoulos N, De Groot E, et al. Real-time ultrasound guided catheterization of the internal jugular vein: A prospective comparison to the landmark technique in critical care patients. Crit Care. 2006;10:R162.
11. Lalu MM, Fayad A, Ahmed O, et al. Ultrasound-guided subclavian vein catheterization: A systematic review and meta-analysis. Crit Care Med. 2015;43:1498.
12. LaRue GD. Efficacy of ultrasonography in peripheral venous cannulation. J Intraven Nurs. 2000;23(1):29-34.
13. Leung J, Duffy M, Finckh A. Real-time ultrasonographically guided internal jugular vein catheterization in the emergency department increases success rates and reduces complications: a randomized, prospective study. Ann Emerg Med. 2006;48:540-7.
14. Levin PD, Sheinin O, Gozal Y. Use of ultrasound guidance in the insertion of radial artery catheters. Crit Care Med. 2003; 31(2):481-4.
15. Malinoski D, Ewing T, Bhakta A, et al. Which central venous catheters have the highest rate of catheter-associated deep venous thrombosis: a prospective analysis of 2,128 catheter days in the surgical intensive care unit. J Trauma Acute Care Surg. 2013; 74:454.
16. Maury E, Guglielminotti J, Alzieu M, Guidet B, Offenstadt G. Ultrasonic examination: an alternative to chest radiography after central venous catheter insertion? Am J Respir Crit Care Med. 2001;164(3):403-5.
17. McGee DC, Gould MK. Preventing complications of central venous catheterization. N Engl J Med. 2003;348:1123-33.
18. Milling T, Holden C, Melniker L. Randomized controlled trial of single- operator vs. two-operator ultrasound guidance for internal jugular central venous cannulation. Acad Emerg Med. 2006 Mar;13(3):245-7.
19. Milling TJ, Rose J, Briggs WM, et al. Randomized, controlled clinical trial of point-of-care limited ultrasonography assistance of central venous cannulation: the Third Sonography Outcomes Assessment Program (SOAP-3) Trial. Crit Care Med. 2005;33:1764-9.
20. Moureau N, Lamperti M, Kelly LJ, et al. Evidence-based consensus on the insertion of central venous access devices: definition of minimal requirements for training. British Journal of Anaesthesia. 2013;110(3):347-56.
21. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidance on the use of ultrasound locating devices for placing central venous catheters. London: NICE; 2002. Technology appraisal guidance no. 49.
22. Nguyen B, Prat G, Vincent JL, et al. Determination of the learning curve for ultrasound-guided jugular central venous catheter placement. Intensive Care Med. 2014 Jan;40(1):66-73.
23. VE B. Manual of emergency and critical care ultrasound. 2. ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2011.
24. Randolph AG, Cook DJ, Gonzales CA, Pribble CG. Ultrasound guidance for placement of central venous catheters: a meta-analysis of the literature. Crit Care Med. 1996;24(12):2053-8
25. Rothschild JM. Ultrasound guidance of central vein catheterization. In: On making health care safer: a critical analysis of patient safety practices. Rockville, MD: AHRQ Publications; 2001. p.245-55. Disponível em: http://www.ahrq.gov/clinic/ptsafety/chap21.htm.
26. Smith RS, Kern SJ, Fry WR, Helmer SD. Institutional learning curve of surgeon- performed trauma ultrasound. Arch Surg. 1998;133(5):530-5.
27. Sofocleous CT, Schur I, Cooper SG, Quintas JC, Brody L, Shelin R. Sonographically guided placement of peripherally inserted central venous catheters: review of 355 procedures. Am J Roentgenol. 1998;170(6):1613-6.
28. Sulek CA, Gravenstein N, Blackshear RH, Weiss L. Head rotation during internal jugular vein cannulation and the risk of carotid artery puncture. Anesth Analg. 1996;82(1):125-8.
29. Theodoro D, Krauss M, Kollef M, et al. Risk factors for acute adverse events during ultrasound guided central venous cannulation in the emergency department. Acad Emerg Med. 2010 October;17(10):1055-61.
30. Ullman JI, Stoelting RK. Internal jugular vein location with the ultrasound Doppler blood flow detector. Anesth Analg. 1978;57(1):118.
31. Vucevic M, Tehan B, Gamlin F, Berridge JC, Boylan M. The SMART needle. A new Doppler ultrasound-guided vascular access needle. Anaesthesia. 1994;49(10):889-91.

8

Ultrassonografia de tórax

Lucas Oliveira Marino
Carla Andrade Petrini
Eduardo Alher João
Julio Flávio Meirelles Marchini

Pontos importantes

- A linha pleural, com o sinal do deslizamento, entre e logo abaixo de duas costelas consecutivas, deve ser a primeira estrutura a ser visualizada.
- As linhas A são artefatos de reverberação oriundos da linha pleural. Aparecem como semicírculos hiperecogênicos paralelos que se repetem em intervalos iguais. Isoladamente, indicam presença de ar, mas não diferenciam pulmão aerado de pneumotórax.
- As linhas B são feixes hiperecogênicos que partem da linha pleural e se estendem ao longo de toda a tela. O aparecimento de três ou mais linhas no mesmo espaço intercostal é indicativo de espessamento intersticial.
- A ultrassonografia (USG) é um método mais sensível que a radiografia de tórax para o diagnóstico de derrame pleural (DP). A toracocentese guiada por ultrassom é mais segura e apresenta maior taxa de sucesso que o mesmo procedimento às cegas.
- A presença de *lung sliding* ou de ao menos uma linha B exclui pneumotórax na área avaliada. O "ponto pulmonar" é um sinal patognomônico dessa condição. Ao modo M, visualiza-se a perda do sinal da praia ("sinal da estratosfera").
- As consolidações aparecem ao ultrassom em um aspecto que lembra o parênquima hepático (hepatização). Os broncogramas aéreos são vistos como estruturas hiperecogênicas no interior da consolidação.
- O protocolo Blue é uma ferramenta acurada para diagnóstico etiológico rápido da insuficiência respiratória.
- O protocolo Falls utiliza conceitos de ecocardiografia e de USG pulmonar para a identificação do provável mecanismo de choque.

INTRODUÇÃO

O ar sabidamente é um mau condutor de ondas sonoras por dispersá-las em infinitas direções. Dessa forma, historicamente a ultrassonografia (USG) torácica se restringia à identificação de derrames pleurais (DP) e como guia para toracocenteses. Esse cenário mudou nos últimos anos. Passou-se a interpretar esse atributo de mau condutor como aliado para o estudo das afecções pleuropulmonares, uma vez que a interface ar-tecido gera uma série de artefatos ultrassonográficos que, em conjunto, podem revelar conclusões importantes.

TRANSDUTOR

O transdutor curvilinear, 3,5-5 MHz, é o mais utilizado na USG torácica. Eventualmente, o transdutor linear, 7,5-10 MHz, pode ser necessário para a melhor definição de estruturas superficiais, como a própria pleura. Transdutores cardíacos também são eficazes quando se tem a intenção de evitar as sombras acústicas das costelas, uma vez que podem ser alocados nos espaços intercostais.

ACHADOS NORMAIS

A linha pleural deve ser a primeira estrutura a ser identificada na USG pulmonar. Trata-se da interface entre as pleuras parietal e visceral, que, no pulmão normal, localiza-se cerca de 0,5 cm abaixo da superfície superior das costelas. A visualização dinâmica dessa estrutura é chamada de sinal do deslizamento (*lung sliding*), efeito criado pela movimentação do pulmão relativa à parede torácica. Apresenta-se como uma fina linha hiperecogênica, com aspecto de onda superiormente e granular inferiormente, de cerca de 2 mm de espessura, que se movimenta acompanhando as incursões



FIGURA 1 Transdutor curvilinear.

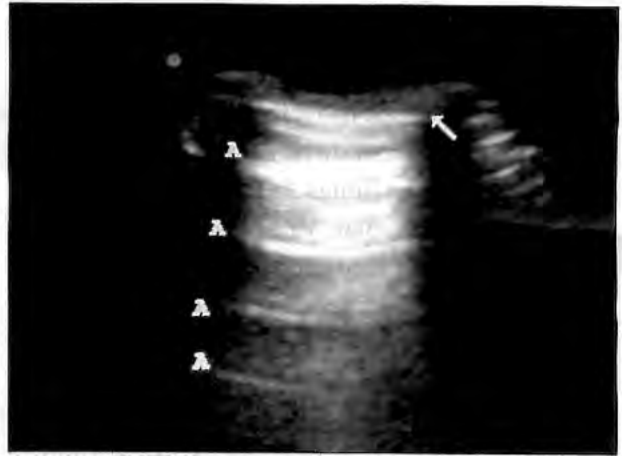


FIGURA 2 Linha pleural (seta) e linhas A.



FIGURA 3 Sinal do morcego (linha pontilhada).

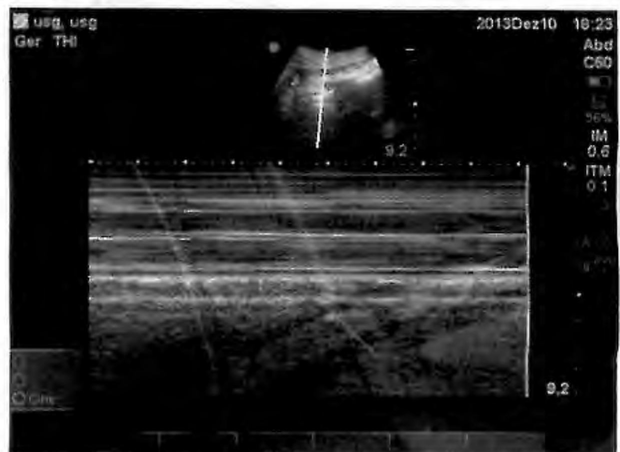


FIGURA 4 Pulmão normal no modo M (sinal da praia).

respiratórias. O sinal do morcego (*bat-wing sign*) é determinado pelo conjunto da linha pleural disposta entre duas costelas.

A interação das ondas sonoras com o ar produz artefatos de reverberação conhecidos como linhas A. São semicírculos hiperecogênicos imóveis (sem deslizamento), que apresentam o mesmo sentido da linha pleural e se repetem em intervalos iguais (distância entre o transdutor e a linha pleural). Esse artefato é mais bem visualizado com o transdutor curvilinear. Sua ausência prediz alguma alteração na fisiologia pulmonar, de modo que o parênquima conduz as ondas sonoras de uma maneira diferente da esperada, por exemplo, em situações como contusão, infecção e congestão.

No modo M (*motion*), uma linha vertical na imagem é selecionada. Mudanças nessa linha ao longo do tempo são exibidas e ajudam a avaliar o movimento de estruturas. Uma de suas utilizações é a avaliação dinâmica do movimento do pulmão. O parênquima pulmonar normal, no modo M, se apresenta como o sinal da praia. A parede torácica, na parte superior (superficial) da imagem, por ser menos móvel, se mostra com diversas linhas horizontais estacionadas (semelhantes às ondas do mar), enquanto o ar presente no parênquima pulmonar, este extremamente expansível, origina artefatos que formam uma imagem granulada ("areia da praia"). Esse sinal é a representação do *lung sliding* no modo bidimensional.

LINHAS B

No contexto de preenchimento intersticial por fluidos, seja por hipervolemia ou processos inflamatórios, a onda sonora deixa de ser completamente dissipada e passa a ser conduzida de maneira adequada pelo tecido. Essa alteração cria artefatos co-

nhecidos como linhas B, feixes hiperecogênicos que partem da pleura, se estendem verticalmente ao longo de toda a tela, movem-se com as incursões respiratórias no caso de haver deslizamento pulmonar e apagam as linhas A. Indicam espessamento do septo interlobular. Vale ressaltar que cerca de um terço dos indivíduos normais possuem até duas linhas B no mesmo espaço intercostal, separadas por pelo menos 7 mm.

SÍNDROMES INTERSTICIAIS

Condições clínicas como síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), edema pulmonar e pneumonia intersticial determinam preenchimento dos espaços intersticiais por fluidos. O espessamento do septo interlobular resultante aparecerá à USG na forma de linhas B.

Esse achado possui diversas relevâncias clínicas:

- Representa o espessamento intersticial, por exemplo congestão ou fibrose.
- Está presente em 100% dos pacientes com edema pulmonar cardiogênico.
- Pode estar presente em fibrose pulmonar crônica ou linfangite carcinomatosa.
- O número de linhas B se correlaciona com a intensidade da congestão pulmonar e reduz rapidamente com o manejo da insuficiência cardíaca descompensada ou após ultrafiltração. Esse achado ultrassonográfico é mais precoce do que as alterações clínicas decorrentes do quadro.

Um protocolo descrito por Volpicelli et al. divide o tórax em oito zonas, quatro para cada hemitórax. O *screening* ultrassonográfico considerado positivo para síndrome interstício-alveolar identifica pelo menos três linhas B em um espaço intercostal em mais de uma zona pulmonar. Torna-se intuitivo perceber que esse achado, quando bilateral, é mais compatível com edema e, se unilateral, com pneumonia ou contusão.



FIGURA 5 Linhas B patológicas (cauda de cometa).

Um estudo de coorte incluiu 110 pacientes examinados com USG de tórax após transplante hepático, também submetidos no mesmo dia a radiografia e a tomografia torácicas. As linhas B foram graduadas em uma escala de 0 a 3 (0 = nenhum; 1 = isoladas; 2 = inúmeras e projetadas > 2 cm no interior do tórax; 3 = extensas, confluentes no aspecto de sombra). Na tomografia computadorizada (TC), 63% dos pacientes apresentaram doença pulmonar parenquimatosa difusa, enquanto somente 30% no raio X (RX) de tórax. O desempenho diagnóstico do USG de tórax foi:

- Grau 1: sensibilidade de 79% e especificidade de 58%.
- Grau 2: sensibilidade de 62% e especificidade de 92%.
- Grau 3: sensibilidade de 33% e especificidade de 100%.

DERRAME PLEURAL E TORACOCENTESE

A USG foi a princípio utilizada como método de resgate para falência de toracocenteses ou punções difíceis. Weigardt et al. realizaram o procedimento guiado em 26 pacientes com pelo menos uma tentativa prévia ineficaz sem o auxílio do ultrassom, atingindo 88% de sucesso.

Atualmente, esse método vem sendo amplamente utilizado por conta de suas grandes vantagens, como a capacidade de detectar pequenas quantidades de líquido (sensibilidade de 20 mL, comparada aos 150-200 mL da radiografia (RX) em posteroanterior e 50 mL no perfil), a diferenciação de fluido de espessamento pleural, a avaliação do conteúdo e complicações do derrame (loculações e septações, p. ex.) e a diminuição do risco de complicações da punção, como pneumotórax, hemotórax, hematomas e lacerações de órgãos.

Conforme informações importantes do *guideline* da British Thoracic Society (BTS) de 2010, pode-se afirmar:

- O USG é superior ao RX no diagnóstico e na quantificação do DP.
- O USG pode distinguir derrame de espessamento pleural, em especial com a utilização do Doppler colorido.

- É um método particularmente útil no diagnóstico de pequenos derrames e em pacientes acamados (limitações do RX).
- Pode ajudar na detecção de septações, com sensibilidade até maior que a TC. Vale ressaltar que esse achado não prediz necessidade de drenagem de tórax.

O DP aparece tipicamente como um espaço anecoide ou hipoecoide, dependendo de sua etiologia (transudatos são, de modo invariável, anecoides), entre a pleura visceral e a parietal. Os sinais que confirmam a presença de DP ao USG são a mudança no formato desse espaço anecoide/hipoecoide durante a respiração, a presença de pulmão comprimido ou atelectasiado e o movimento de turbilhão do líquido em seu interior. O primeiro sinal descrito é a principal manifestação ultrassonográfica do DP e corresponde à variação respiratória das distâncias entre as duas pleuras. Ou seja, durante a inspiração, em consequência do aumento do volume pulmonar, o líquido é rechaçado e há aproximação das pleuras. Na expiração, ocorre o inverso.

Um estudo de coorte avaliou 52 pacientes consecutivos com suspeita de DP neoplásico submetidos a USG e TC de tórax. Foi considerada doença maligna à USG o achado de nodulação na pleura parietal, espessamento > 1 cm ou doença hepática metastática. Na TC, os achados seriam parecidos (nodulação ou espassamento > 1 cm da pleura ou envolvimento mediastinal). Para o diagnóstico de derrame neoplásico, a sensibilidade e a especificidade do USG foram de 79% e 100%, comparadas a 97% e 89% da TC.

As recomendações da BTS apontam para o aumento na chance de sucesso na aspiração do líquido e na redução das complicações, como pneumotórax e lesão parenquimatosa. A incidência reportada de pneumotórax varia de 1,3-6,7%, quando a toracocentese é guiada por USG; às cegas, há relatos que variam de 4-30%. O ultrassom é útil na identificação de pontos de referência (diafragma, fígado, baço e parênquima pulmonar), além de características associadas a uma eventual dificuldade no procedimento (espessamento pleural e septações) e na seleção do sítio de punção. Em uma coorte retrospectiva com 67 pacientes com DP, a toracocentese foi bem-sucedida em 83% de 212 tentativas e a taxa de sucesso foi incrementada em 26% com o auxílio da USG. Uma metanálise que incluiu 24 estudos, com um total de 6.605 toracocenteses, identificou uma incidência média de pneumotórax de 6%, com necessidade de drenagem torácica fechada em aproximadamente um terço. Estratificando quanto ao uso de ultrassom, a taxa da complicação com a técnica guiada foi de 4%, comparada a 9,3% sem o guia (p 0,001, OR 0,3, IC 95% 0,2-0,7). Fatores que aumentaram o risco de pneumotórax secundário ao procedimento foram toracocentese de alívio (OR 2,6, IC 95% 1,3-3,8) e utilização de agulhas e cateteres maiores (OR 2,5, IC 95% 1,1-6).

Após o diagnóstico do DP, procede-se à marcação do local para punção. O paciente deverá ser colocado na mesma posição em que o procedimento será realizado. Faz-se um rastreamento de todo o hemitórax com o transdutor, desde a linha axilar anterior até o espaço paravertebral e das porções superior e inferior do tórax. Recomenda-se marcar o maior bolsão líquido que persiste durante todo o ciclo respiratório, com a distância entre as duas pleuras de pelo menos 10 mm, limite de segurança orientado pela BTS. Quanto a pacientes em ventilação mecânica, o risco de complicações relacionadas a toracocentese é considerado maior. Lichtenstein et al. sugerem, nesses casos, 15 mm de efusão em pelo menos três espaços intercostais como um limiar seguro. Incursões do pulmão ou do diafragma para dentro da janela acústica durante o ciclo respiratório são contraindicações absolutas para a toracocentese nesse sítio.

Localizado o ponto ideal, deve-se observar o ângulo do transdutor em relação à pele, que será o mesmo de introdução da agulha, e a profundidade necessária para se atingir o bolsão. Então, marca-se na pele o local exato para o procedimento.



FIGURA 6 Derrame pleural.

PNEUMOTÓRAX

Tipicamente, na vigência de pneumotórax, o ar se acumula nas regiões apical, anterior e medial dos pulmões, áreas de difícil avaliação pela radiografia de tórax, método complementar tradicional na propedêutica complementar dessa condição. De fato, essa dificuldade limita a sensibilidade desse exame no diagnóstico. Sabidamente, o padrão-ouro é a TC de tórax, porém a necessidade do transporte do paciente e os custos do exame são conhecidos limitadores de seu uso.

Recomenda-se a utilização da USG como método complementar ou substituto do RX para o diagnóstico de pneumotórax, a depender do cenário clínico e da necessidade de avaliação rápida. Pode ser considerado o método de escolha para investigação de suspeita de pneumotórax após a inserção de cateter venoso central. Uma revisão publicada em 2013 por Raja et al. comparou a acurácia do RX de tórax com a USG no diagnóstico de pneumotórax. O ultrassom apresentou sensibilidade bem superior à da radiografia (90,9% *vs.* 50,2%).

Uma vez que se buscam alterações superficiais, o transdutor linear, de alta frequência, é o mais indicado. Este deve ser posicionado com o paciente em supino ou sentado, no segundo ou terceiro espaço intercostal, na linha hemiclavicular, entre o terceiro e o quinto espaços na linha axilar anterior, ambos com o marcador em sentido cranial. O aparelho deve estar configurado no *preset* de partes moles. Algumas considerações são importantes para interpretação dos achados ultrassonográficos no diagnóstico de pneumotórax:

- Linhas A, isoladamente, indicam presença de ar, mas não diferenciam pulmão aerado de pneumotórax.
- A combinação de linhas A com ausência de *lung sliding* é altamente sugestiva de pneumotórax:
  - Ausência de *lung sliding*, isoladamente, pode ocorrer em outras condições (atelectasia, contusão, consolidação).
  - O achado do ponto pulmonar confirma pneumotórax, demonstrado pela alteração entre sinais de pulmão aerado (com *lung sliding* e linha B) e de pneumotórax (ausência de *lung sliding*, com linhas A).
- Exclui-se pneumotórax com ausência de linhas A, presença de ao menos uma linha B ou de *lung sliding*.

O acúmulo de ar entre a pleura parietal e a visceral compromete a justaposição entre elas, o que, em condições fisiológicas, determinaria o deslizamento pulmonar. A visualização da linha pleural, nesse caso formada apenas pela pleura parietal, sem o deslizamento, é o achado determinante para o diagnóstico. A presença do *lung sliding*, contudo, possui valor preditivo negativo de 100%, ou seja, exclui pneumotórax na área avaliada.

Lichtenstein et al. avaliaram 47 casos de pneumotórax oculto, ou seja, não diagnosticados à radiografia, comparados a 310 controles, e identificaram uma sensibilidade de 95% e especificidade de 94% para a associação da presença de linhas A com a ausência de *lung sliding*.

Uma revisão sistemática que incluiu 20 estudos de coorte que compararam USG à beira do leito com RX anteroposterior para detecção de pneumotórax utilizando como referência a TC ou a combinação de apresentação clínica compatível e aspiração de ar intrapleural no momento da drenagem encontrou sensibilidades de 88% *vs.* 52%, respectivamente, e especificidades semelhantes. A melhor sensibilidade da USG foi bastante corroborada em outras revisões sistemáticas subsequentes.

Quando o pneumotórax é incompleto, pode-se identificar exatamente onde se inicia o descolamento da pleura, ou seja, uma área de transição entre o pneumotórax e o pulmão normal. Trata-se do "ponto pulmonar", no qual se observa o deslizamento pulmonar (região não afetada) seguido de seu desaparecimento (região afetada) na mesma imagem. Esse achado é patognomônico de pneumotórax. A sensibilidade desse achado em pneumotórax oculto é de 79%, porém várias áreas do hemitórax devem ser rastreadas, encontrando-o em especial nas regiões laterais.

O equivalente à ausência de deslizamento no modo M foi batizado de "sinal da estratosfera" ou "sinal do código de barras", pois perdem-se as imagens irregulares e em movimento do parênquima pulmonar normal ("a areia da praia"). Toma-se cuidado especial para posicionar a linha do modo M ao longo da extensão parede torácica-pleura-pulmão, evitando a costela.

É interessante lembrar que a avaliação do pneumotórax ao USG encontra-se prejudicada em casos de enfisema subcutâneo, extensos derrames pleurais ou hemotórax, bolhas pulmonares e grandes áreas pulmonares atelectasiadas.

CONSOLIDAÇÃO

A consolidação é identificada como uma opacidade hiperecoica linear correspondente a broncogramas aéreos. A atelectasia usualmente causa estreitamento do espaço intercostal, elevação do fígado ou do baço e, se secundária à compressão por derrames transudativos, a ponta pulmonar apresentará uma movimentação sinusoidal. Na pneumonia, o volume pulmonar é mantido, a imagem é mais hiperecoica, e regiões hiperecoicas dentro da consolidação hiperecogênica sugerem necrose, o que corrobora o diagnóstico de infecção.

Linhas B podem indicar uma gama de acometimentos intersticioalveolares. Múltiplas linhas B, bem definidas, espaçadas por 7 mm, indicam síndrome intersticial. Linhas B irregularmente espaçadas sugerem pneumonia. Linhas B coalescentes com espaços entre elas menores que 3 mm apontam edema pulmonar ou uma broncopneumonia confluente.

Lichtenstein et al. conduziram um estudo observacional prospectivo com o intuito de avaliar a viabilidade da USG para detecção de consolidações pulmonares. De 65 casos comprovados por TC, o ultrassom foi positivo em 59 (sensibilidade de 90%). Em 52 controles (sem consolidação à TC), a USG foi negativa em 51 (especificidade de 98%).

Recomenda-se a utilização do transdutor de 3-5 MHz, curvilinear, em cada uma das 8 zonas de Volpicelli. O transdutor linear também é eficaz no caso de consolidações periféricas, além de identificar com acurácia o espessamento pleural consequente ao processo inflamatório subjacente.

O processo patológico conhecido como hepatização é reprodutível ao ultrassom, de modo que o pulmão, cujos alvéolos passam a ser ocupados por líquido, ganha a aparência ultrassonográfica do fígado. Outro achado relevante se dá com a presença dos broncogramas aéreos, que se mostram como estruturas hiperecogênicas no interior da consolidação.



FIGURA 7 Consolidação com broncogramas aéreos.

USG PULMONAR À BEIRA DO LEITO NA EMERGÊNCIA – PROTOCOLO BLUE

O protocolo Blue (*bedside lung ultrasound in emergency*) é utilizado no diagnóstico etiológico da insuficiência respiratória aguda como método complementar ao exame clínico.

Baseado na coorte de derivação que incluiu 301 adultos com dispneia secundária à insuficiência respiratória aguda na UTI, a execução do protocolo Blue, nos primeiros 20 min de admissão, não durou mais que 3 min. O desempenho diagnóstico é pormenorizado na Tabela 1.

O transdutor curvilinear é posicionado em 3 pontos específicos (Figura 8):

- Ponto superior: posicione a mão sobre o hemitórax do paciente com o dedo mínimo imediatamente abaixo da clavícula. O ponto é localizado no meio da mão.
- Ponto inferior: posicione a outra mão imediatamente abaixo da anterior, excluindo-se o polegar. O ponto é localizado no meio da mão.
- Ponto PLAPS (*posterolateral alveolar and/or pleural syndrome*): intersecção da linha axilar posterior com uma linha horizontal que passa pelo ponto pulmonar inferior.

TABELA 1 Desempenho diagnóstico do protocolo Blue na coorte de derivação

	Pneumonia	Edema pulmonar	DPOC ou asma exacerbadas	Embolia pulmonar	Pneumotórax
Sensibilidade	89%	97%	89%	81%	88%
Especificidade	94%	95%	97%	99%	100%
Valor preditivo positivo	88%	87%	93%	94%	100%
Valor preditivo negativo	95%	89%	95%	98%	99%

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica.

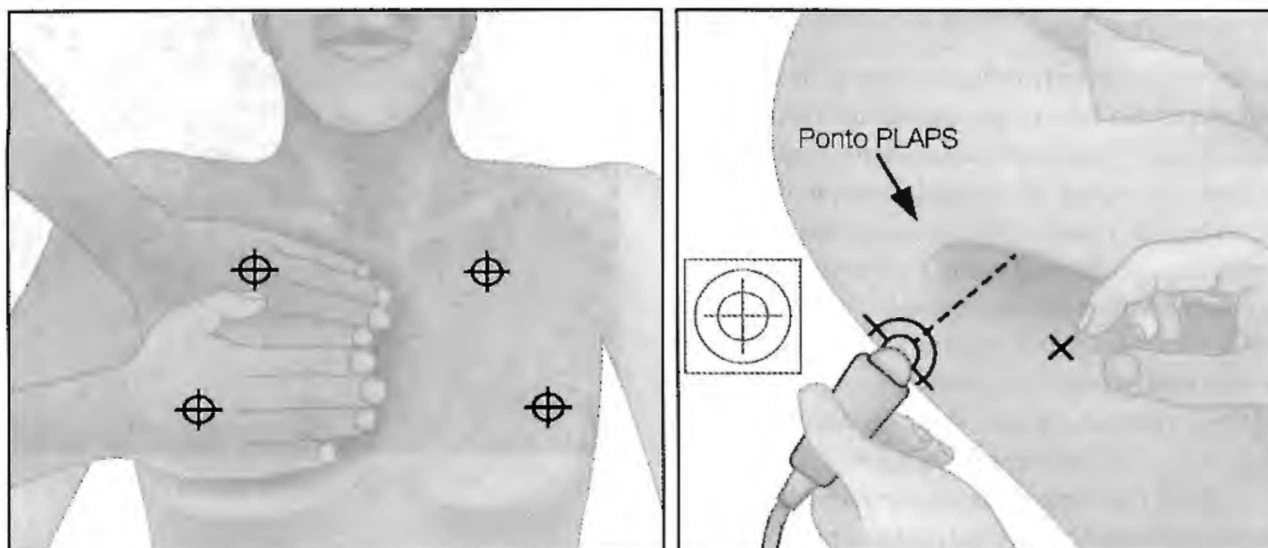


FIGURA 8 Esquematização dos pontos superior, inferior e PLAPS (*posterolateral alveolar and/or pleural syndrome*) do protocolo Blue.

O primeiro passo é posicionar o transdutor nos pontos anteriores em busca de *lung sliding*:

- Se detecção de *lung sliding* associado a:
  - Presença de linhas A, define-se o padrão A. Procede-se em seguida Doppler venoso de membros inferiores:
    - Se trombose venosa profunda (TVP), há diagnóstico presumido de embolia pulmonar.
    - Se ausência de TVP, avaliar o ponto PLAPS:
      - Se alterações no ponto PLAPS (DP ou aspecto de consolidação), trata-se do perfil A-V-PLAPS, compatível com pneumonia.
      - Se não há nenhuma alteração no ponto PLAPS, sugere-se o diagnóstico de asma ou DPOC exacerbadas; podem ser necessários testes adicionais para exclusão de embolia pulmonar.
  - Presença de linhas B, define o perfil B, indicativo de edema pulmonar.
- Se ausência de *lung sliding*:
  - Presença de linhas A define o padrão A'; procura-se o ponto pulmonar.
    - Presença de ponto pulmonar é diagnóstico de pneumotórax.
    - Ausência de ponto pulmonar sugere necessidade de mais ferramentas diagnósticas.

TABELA 2 Resumo dos perfis ultrassonográficos do protocolo Blue

Perfil A	Predomínio de linhas A (semicírculos hiperecogênicos imóveis que aparecem em intervalos regulares no mesmo sentido da linha pleural), associadas a sinal do deslizamento pleural
Perfil A'	Perfil A, porém sem sinal do deslizamento
Perfil B	Predomínio de linhas B (artefatos verticais hiperecogênicos que se movem em sincronia com o ciclo respiratório, pelo menos três por espaço intercostal) associado a sinal do deslizamento
Perfil B'	Perfil B, porém sem sinal do deslizamento
Perfil A/B	Achados assimétricos entre os hemitóraces (perfil A de um lado, B em outro)
Perfil C	Consolidação (estrutura de tecido – hepatização – contendo pontos hiperecogênicos compatíveis com broncograma aéreo)
Perfil A-V-PLAPS	Combinação do perfil A anteriormente com o achado de consolidação ou DP no ponto PLAPS
Deslizamento pleural (*lung sliding*)	Movimento regular da linha pleural (descrito como cintilância ou brilho) em ciclos regulares acompanhando cada movimento respiratório

DP: derrame pleural; PLAPS: *posterolateral alveolar and/or pleural syndrome*.

  - A presença de linhas B anteriormente define o perfil B', compatível com pneumonia.
- Independente de *lung sliding* (presente ou ausente):
  - Presença de linhas B unilateralmente define o perfil A/B, compatível com pneumonia.
  - Se consolidação anterior, trata-se do perfil C, também indicativo de pneumonia.

PROTOCOLO FALLS (*FLUID ADMINISTRATION LIMITED BY LUNG SONOGRAPHY*)

No caso de falência circulatória, o protocolo Falls utiliza a combinação de ecocardiografia e USG pulmonar para avaliação da pleura, dos pulmões e do pericárdio, no intuito de identificar o tipo de choque.

A execução do protocol Falls parte de algumas premissas:

- Requer conhecimentos e maquinários simples de USG, sem necessidade de modo Doppler.
- Utiliza os artefatos pulmonares para a identificação de fluido intersticial.
- Não avalia mudanças no débito cardíaco.
- A congestão pulmonar é uma das piores consequências da ressuscitação volêmica na emergência.

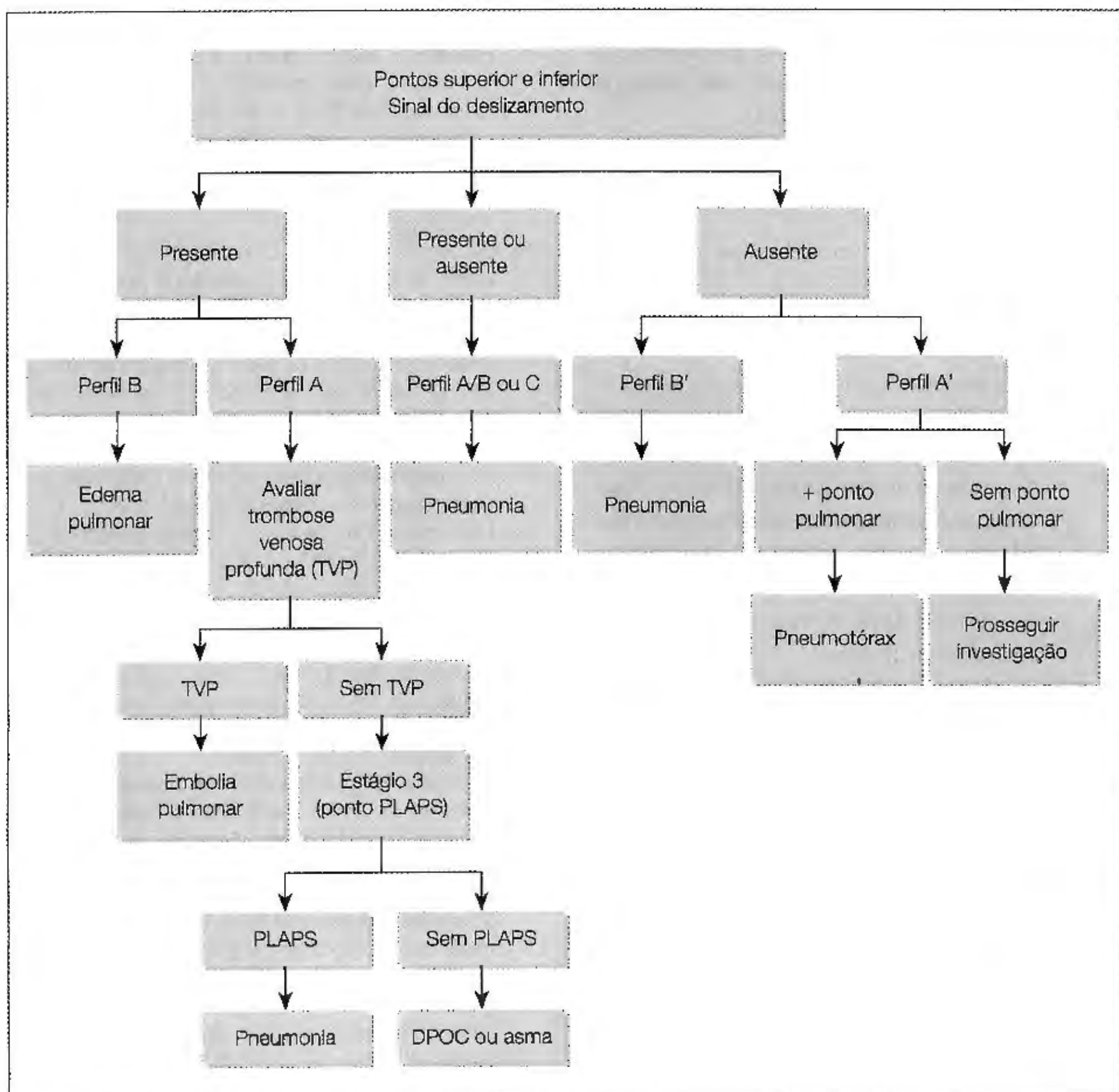


FIGURA 9 Diagnóstico do protocolo Blue.
DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; PLAPS: *posterolateral alveolar and/or pleural syndrome*.

A sequência do protocolo Falls é:

- 1º passo: ecocardiografia para avaliar derrame pericárdico e tamponamento:
  - Se presente, considerar a possibilidade de choque obstrutivo.
  - Se ausente, avaliar dilatação do ventrículo direito.
    - Na ausência de boa janela ecocardiográfica, utilizar a seção do protocolo Blue para embolia pulmonar.
    - Se dilatação do ventrículo direito (VD) presente, considerar choque obstrutivo, a menos que o paciente já tenha conhecida hipertensão pulmonar.
    - Se dilatação de VD ausente, realizar seção do protocolo Blue para identificação de perfil A' sugestivo de pneumotórax:
      - Se presente, usualmente se trata de choque obstrutivo.
      - Se ausente, exclui-se choque obstrutivo e prossegue-se ao segundo passo.
- 2º passo: utilizar o protocolo Blue para avaliação do perfil B:
  - Se presente, considerar choque cardiogênico (edema pulmonar).
  - Se ausente, tipicamente se associa a perfil A ou A/B. Assim, prosseguir ao terceiro passo.
- 3º passo: iniciar ressuscitação volêmica:
  - Se melhora dos sinais de choque em combinação com nenhuma modificação do perfil A, tipicamente se define como choque hipovolêmico.
  - Se ausência de melhora, continuar a administração de fluidos:
    - O aparecimento de linhas B indica a suspensão da reposição volêmica, uma vez que se identificou uma síndrome intersticial iatrogênica. Conclui-se como um choque distributivo.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Alrajab S, Youssef AM, Akkus NI, et al. Pleural ultrasonography versus chest radiography for the diagnosis of pneumothorax: review of the literature and meta-analysis. Crit Care. 2013 Sep 23;17(5):R208.
2. Blanco P, Volpicelli G. Common pitfalls in point-of-care ultrasound: a practical guide for emergency and critical care physicians. Crit Ultrasound J. 2016 Dec;8(1):15.
3. Cardinale L, Volpicelli G, Binello F, et al. Clinical application of lung ultrasound in patients with acute dyspnea: differential diagnosis between cardiogenic and pulmonary causes. Radiol Med. 2009;114(7):1053-64.
4. Diacon AH, Brutsche MH, Solèr M. Accuracy of pleural puncture sites: a prospective comparison of clinical examination with ultrasound. Chest. 2003 Feb;123(2):436-41.
5. Ding W, Shen Y, Yang J, et al. Diagnosis of pneumothorax by radiography and ultrasonography: a meta-analysis. Chest. 2011 Oct;140(4):859-66.
6. Dubinsky TJ, Shah H, Sonneborn R, et al. Correlation of B-lines on ultrasonography with interstitial lung disease on chest radiography and CT imaging. Chest. 2017 Nov;152(5):990-8.
7. Frankel HL, Kirkpatrick AW, Elbarbary M, et al. Guidelines for the appropriate use of bedside general and cardiac ultrasonography in the evaluation of critically ill patients – part I: general ultrasonography. Crit Care Med. 2015 Nov;43(11):2479-502.
8. Gordon CE, Feller-Kopman, Balk EM, Smetana GW. Pneumothorax following thoracentesis: a systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med. 2010;170(4).
9. Havelock T, Teoh R, Laws D, et al. Pleural procedures and thoracic ultrasound: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. Thorax. 2010;65(Suppl 2):i61-76.
10. Lichtenstein D, Hulot JS, Rabiller A, et al. Feasibility and safety of ultrasound aided thoracentesis in mechanically ventilated patients. Intensive Care Med. 1999;25(9):955-8.
11. Lichtenstein D, Meziere G, Biderman P, et al. The "lung point": an ultrasound sign specific to pneumothorax. Intensive Care Med. 2000;26(10):1434-40.
12. Lichtenstein D, Meziere G. A lung ultrasound signal lowing bedside distinction between pulmonary edema and COPD: the comet-tail artifact. Intensive Care Med. 1998;24(12):1331-4.
13. Lichtenstein DA, Lascols N, Meziere G, et al. Ultrasound diagnosis of alveolar consolidation in the critically ill. Intensive Care Med. 2004;30(2):276-81.
14. Lichtenstein DA, Menu Y. A bedside ultrasound sign ruling out pneumothorax in the critically ill. Lung sliding. Chest. 1995;108(5):1345-8.
15. Lichtenstein DA, Meziere G, Lascols N, et al. Ultrasound diagnosis of occult pneumothorax. Crit Care Med. 2005;33(6):1231-8.
16. Lichtenstein DA. BLUE-protocol and FALLS-protocol: two applications of lung ultrasound in the critically ill. Chest. 2015 Jun;147(6):1659-70.
17. Lichtenstein DA. Ultrasound in the management of thoracic disease. Crit Care Med. 2007;35(Suppl 5):S250-61.
18. Liteplo AS, Marill KA, Villen T, Miller RM, Murray AF, Croft PE, et al.; Emergency Thoracic Ultrasound in the Differentiation of the Etiology of Shortness of Breath (ETUDES). Sonographic B-lines and N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide in diagnosing congestive heart failure. Acad Emerg Med. March 2009;16(3).
19. Qureshi NR, Rahman NM, Gleeson FV. Thoracic ultrasound in the diagnosis of malignant pleural effusion. Thorax. 2009 Feb;64(2):139-43.
20. Sachdeva A, Shepherd RW, Lee HJ. Thoracentesis and thoracic ultrasound: state of the art in 2013. Clin Chest Med. 2013 Mar;34(1):1-9.

21. Viveta Lobo V, Weingrow D, Perera P, Williams SR, Gharahbaghian L. Thoracic ultrasonography. Crit Care Clin. 2014;30:93-117.
22. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. Intensive Care Med. 2012;38(4):577-91.
23. Volpicelli G, Noble V, Liteplo A, et al. Decreased sensitivity of lung ultrasound limited to the anterior chest in emergency department diagnosis of cardiogenic pulmonary edema: a retrospective analysis. Crit Ultrasound J. 2010;2(2):47-52.

9

Ultrassonografia cardíaca à beira do leito

Carla Oliveira Petrini
Lucas Oliveira Marino

Pontos importantes

- As principais janelas ecocardiográficas são: paraesternal esquerda – eixo longo, paraesternal esquerda – eixo curto, apical de quatro câmaras e subcostal ou subxifóidea.
- Para avaliação qualitativa da função ventricular, observa-se se há contração simétrica e espessamento de todas as regiões em todas as paredes em direção ao centro da cavidade ventricular.
- Derrame pericárdico é definido como presença de líquido no espaço pericárdico e pode ser classificado quantitativamente em mínimo, discreto, moderado e importante.
- O tamponamento cardíaco é um quadro clínico secundário à compressão do coração pelo derrame e consequentemente à restrição aos fluxos intracardíacos.
- A avaliação da veia cava inferior fornece apurada estimativa da volemia.
- Hipervolemia: presença da VCI dilatada com colapso inspiratório diminuído.
- Hipovolemia: VCI de dimensões reduzidas com índice de colabamento aumentado e VE hipercinético com colapso sistólico da cavidade ventricular.
- O achado de ventrículo direito dilatado e/ou hipocinético e de sinais de hipertensão pulmonar podem direcionar o diagnóstico para quadros pulmonares.

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, a ultrassonografia desenvolveu-se como exame prioritário para a avaliação cardíaca de pacientes sintomáticos. O desenvolvimento tecnológico dos aparelhos e dos transdutores, assim como o crescente interesse por tal método diagnóstico têm facilitado a integração de um estudo ecocardiográfico à prática médica, especialmente na medicina de emergência. No Departamento de Emergência, o ecocardiograma tornou-se uma ferramenta fundamental para agilizar a avaliação diagnóstica à beira do leito, permitindo ao médico reduções significativas de diagnóticos incorretos e guiando o tratamento mais precocemente.

A principal indicação para realização de um ecocardiograma na sala de emergência reside em casos de choque circulatório, visando avaliar o estado hemodinâmico (pré-carga, pós-carga e função cardíaca) e auxiliar o diagnóstico diferencial das causas (tamponamento cardíaco, insuficiência cardíaca, síndromes coronarianas agudas, dissecção de aorta, tromboembolismo pulmonar e hipovolemia). Além disso, esse exame permite guiar pericardiocenteses e confirmar a correta posição de marca-passos transvenosos (Tabelas 1 e 2).

TÉCNICA

Utiliza-se aparelho de ultrassonografia com *software* específico para cardiologia e transdutor setorial de baixa frequência (entre 2 e 5 MHz) (Figura 1).

TABELA 1 Objetivos do uso do ecocardiograma no paciente no departamento de emergência

Avaliação da presença de derrame pericárdico
Avaliação da função sistólica global do coração
Identificação de dilatações significativas das câmaras cardíacas
Avaliação do volume intervascular
Guia de pericardiocentese
Avaliação do posicionamento de marca-passos transvenosos

TABELA 2 Alvos sugeridos no ecocardiograma no departamento de emergência

▪ Dimensão e função sistólica global de VE
▪ Diâmetros de VD
▪ *Status* volumétrico
▪ Derrame pericárdico
▪ Sinais maiores de cardiopatias crônicas
▪ Anormalidades maiores de valvopatias
▪ Grandes massas intracardíacas



FIGURA 1 Transdutor setorial.

As imagens bidimensionais obtidas pelo exame transtorácico são denominadas janelas ecocardiográficas ou acústicas.

No ecocardiograma, identificam-se quatro janelas acústicas principais:

- janela paraesternal esquerda - eixo longo;
- janela paraesternal esquerda - eixo curto;
- janela apical de quatro câmaras;
- janela subcostal ou subxifóidea.

Para médicos não ecocardiografistas, recomenda-se iniciar a avaliação pela janela subcostal, pois esta possibilita uma rápida pesquisa para derrame pericárdico. Vale lembrar que esta é a mesma visão utilizada no FAST (*focused assessment with sonography for trauma)* para avaliação de derrame pericárdico traumático.

Janela subcostal

Com o paciente em decúbito dorsal horizontal, o transdutor é colocado na região subxifóidea em um ângulo de 15° da pele apontado para o ombro esquerdo do paciente e seu marcador (*probe* ou apontador do transdutor) voltado para a direita. Nesta visão, observam-se as câmaras esquerdas para o lado do marcador e o fígado e as câmaras direitas para o lado oposto. Rastreiam-se, aqui, o pericárdio, o tamanho das cavidades ventriculares e a função global de ambos os ventrículos. Também nesta janela, com o transdutor perpendicular a parede abdominal e o marcador apontado para fúrcula esternal, visualiza-se a veia cava inferior (VCI) e, assim, estimam-se a pressão venosa central (PVC) e a volemia (Figura 2).

Janela paraesternal esquerda – eixo longo

Idealmente com o paciente em decúbito lateral esquerdo, coloca-se o transdutor no terceiro ou quarto espaço intercostal imediatamente à esquerda do esterno com o marcador apontado para o ombro direito do paciente. Nessa visão, observam-se o ventrículo direito, septo interventricular, raiz de aorta, parede posterior do ventrículo esquerdo, átrio esquerdo e valvas mitral e aórtica. Essa também é uma ótima janela para avaliação de derrame pericárdico (Figura 3).

Janela paraesternal esquerda – eixo curto

Com o transdutor na mesma posição da janela paraesternal esquerda - eixo longo -, faz-se uma ro-

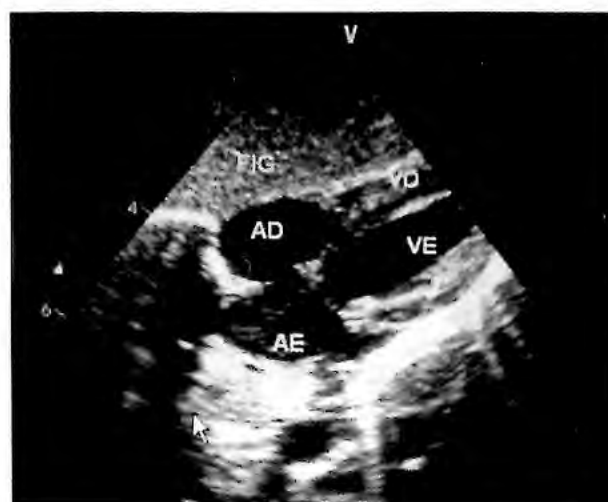


FIGURA 2 Janela subcostal.
VD – ventrículo direito; VE – ventrículo esquerdo; AE – átrio esquerdo; AD – átrio direito; FIG – fígado.

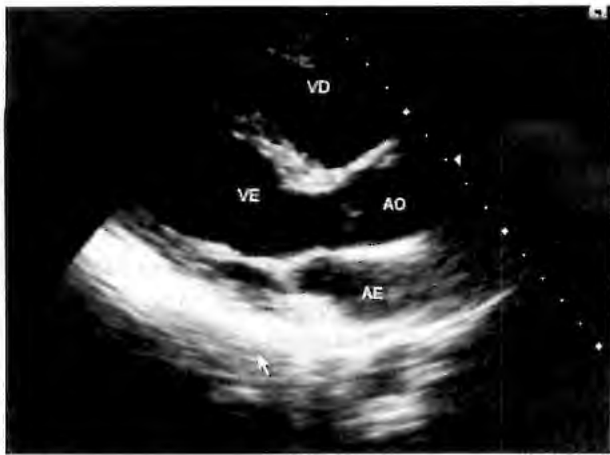


FIGURA 3 Janela paraesternal esquerda – eixo longo. AE – átrio esquerdo; VE – ventrículo esquerdo; VD – ventrículo direito; Ao – aorta.

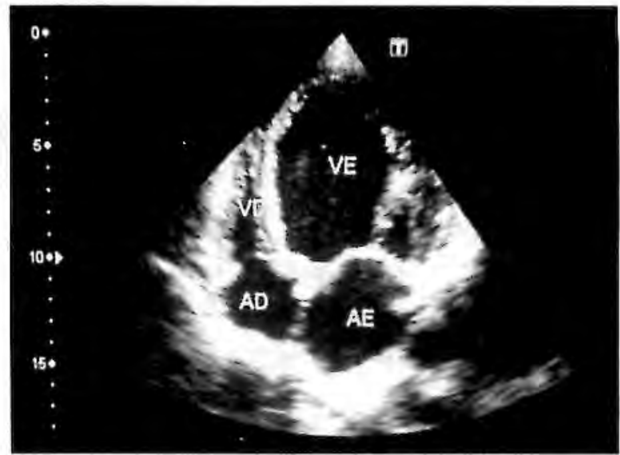


FIGURA 5 Janela apical de quatro câmaras. VD – ventrículo direito; VE – ventrículo esquerdo; AE – átrio esquerdo; AD – átrio direito.

tação de 90° em sentido horário para uma visão transversal do coração. Vários cortes ultrassonográficos são obtidos com suaves inclinações do transdutor com objetivo de rastrear toda a circunferência do VE em todos os seus níveis (basal, médio e apical), permitindo, assim, uma avaliação da função global e segmentar ventricular (Figura 4).

Janela apical de quatro câmaras

O transdutor deve ser colocado sobre o *ictus cordis*, normalmente no quinto espaço intercostal na linha hemiclavicular esquerda com o marcador apontado para a esquerda. Pode-se, então, avaliar as dimensões das câmaras cardíacas, as espessuras das paredes miocárdicas, a função ventricular esquerda e direita e a movimentação septal. Considera-se um aumento anormal do VD quando a relação dos diâmetros VD/VE for maior ou igual a 1 (Figura 5).

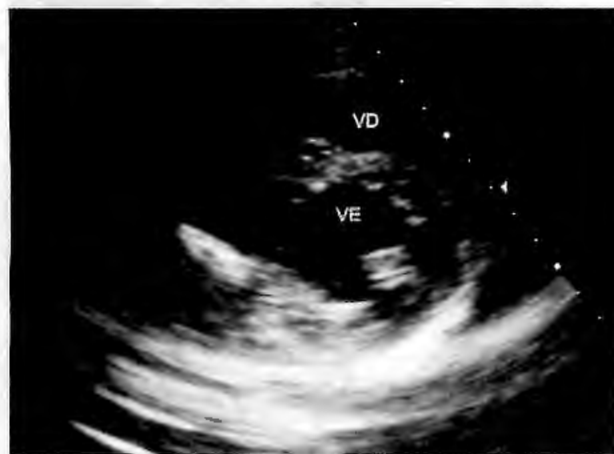


FIGURA 4 Janela paraesternal esquerda – eixo curto. VE – ventrículo esquerdo; VD – ventrículo direito.

A seguir, estarão em destaque os principais achados e particularidades ecocardiográficas que auxiliarão o médico emergencista na condução dos seus casos.

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO CARDÍACA

Vários estudos têm demonstrado que a análise qualitativa da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) é tão boa ou melhor que a FEVE calculada.

Essa análise deve ser realizada no maior número possível de janelas acústicas através da estimativa visual do tamanho do VE e da sua movimentação. Em corações normais, espera-se uma contração simétrica, mudanças de volume, espessamento sistólico e movimentação de todas as regiões em todas as paredes em direção ao centro da cavidade ventricular.

A avaliação quantitativa é feita por meio do ecocardiograma bidimensional e do modo M (permitem medir alterações no tamanho e volume ventriculares e cálculos de FE) ou através do Doppler (pela estimativa do volume sistólico e do débito cardíaco).

Apesar de ambas as avaliações requererem experiência, a análise subjetiva da função seria um instrumento mais facilmente reprodutível para os médicos não ecocardiografistas, após um período curto de treinamento (Figuras 6 e 7).

DERRAME PERICÁRDICO E TAMPONAMENTO CARDÍACO

Derrame pericárdico (DP) é definido como presença de líquido no espaço pericárdico. No ecocardiograma, o DP é visto como uma coleção fluida ane-

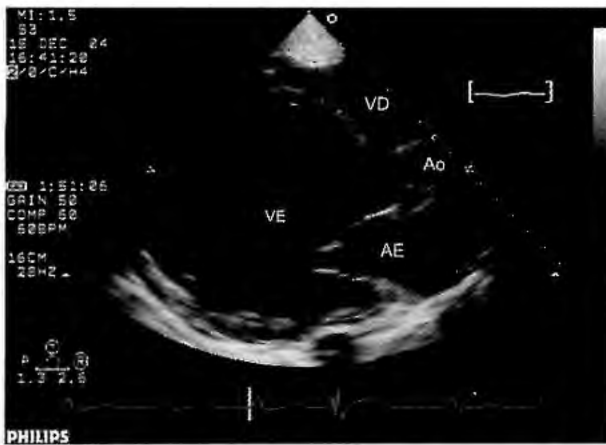


FIGURA 6 Ventrículo esquerdo com disfunção sistólica grave apresentando dilatação importante no corte paraesternal esquerdo – eixo longo.

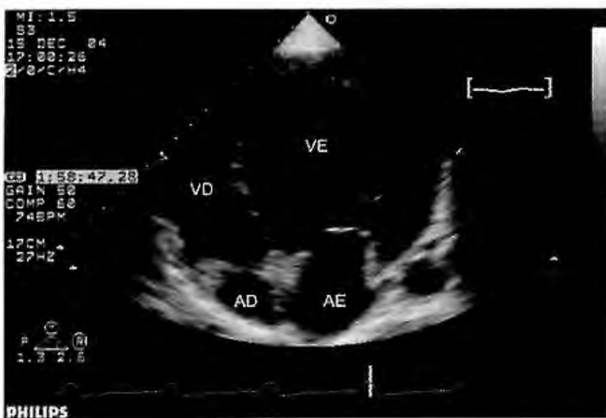


FIGURA 7 Ventrículo esquerdo com disfunção sistólica grave apresentando dilatação importante no corte apical de quatro câmaras.

coica (preta) entre o pericárdio visceral e o parietal. Em indivíduos normais, pode ser encontrada pequena quantidade de líquido no espaço pericárdico sem significado patológico, em torno de até 25 mL.

O DP é quantitativamente classificado em: mínimo, discreto, moderado ou importante.

DP mínimo corresponde a uma fina lâmina líquida, normalmente localizada em regiões posterior e inferior do coração (efeito gravitacional) e observada somente durante a sístole ventricular (Figura 8).

DP discreto também se apresenta mais comumente na região posteroinferior, porém é observado durante todo o ciclo cardíaco e a espessura de sua lâmina não ultrapassa 10 mm (Figuras 9 e 10).

DP moderado se estende até o ápice do coração e pode até mesmo circunscrevê-lo, tendo uma espessura de 10 a 20 mm durante a diástole (Figura 11).

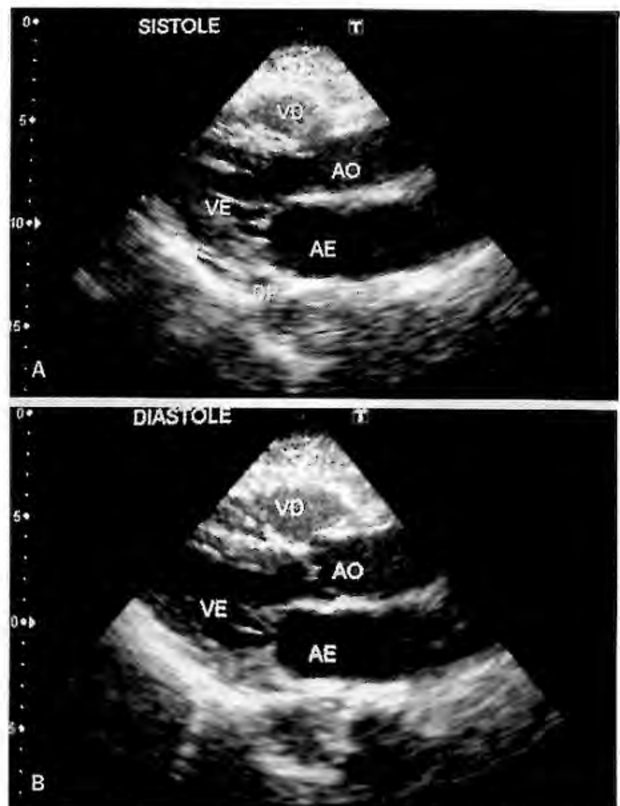


FIGURA 8 A. Derrame pericárdico mínimo no corte paraesternal esquerdo – eixo longo (durante a sístole ventricular). B. Ausência de derrame pericárdico durante a diástole ventricular.

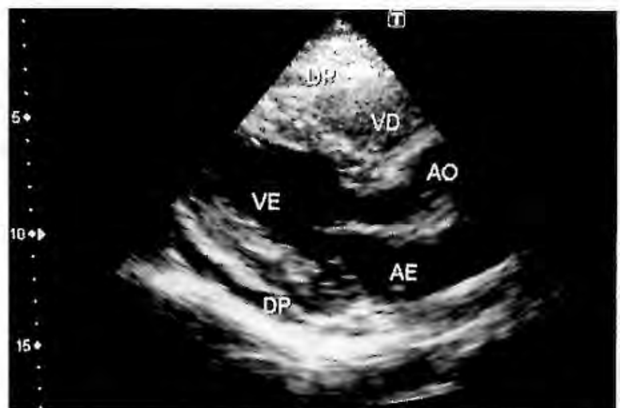


FIGURA 9 Derrame pericárdico discreto no corte paraesternal esquerdo – eixo longo.

Por último, DP importante possui uma espessura maior que 20 mm na diástole (Figuras 12 e 13).

O tamponamento cardíaco é uma entidade clínica caracterizada por bulhas cardíacas abafadas, hipotensão/pulso paradoxal e estase jugular e representada ecocardiograficamente pela presença de derrame pericárdico que gera restrição diastólica dos fluxos transvalvares mitral e tricúspide, prejudicando o enchimento ventricular e consequente-



FIGURA 10 Derrame pericárdico discreto no corte apical de quatro câmaras.

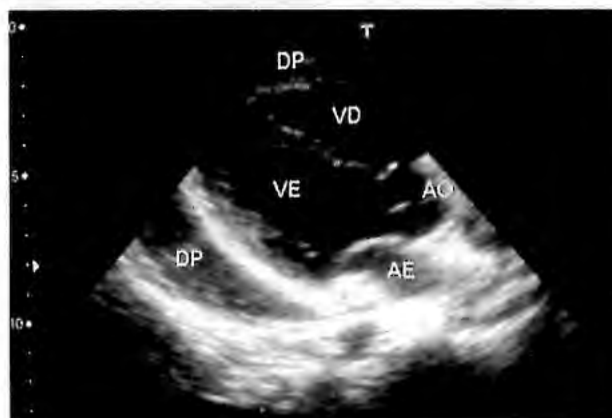


FIGURA 11 Derrame pericárdico moderado no corte paraesternal esquerdo – eixo longo.

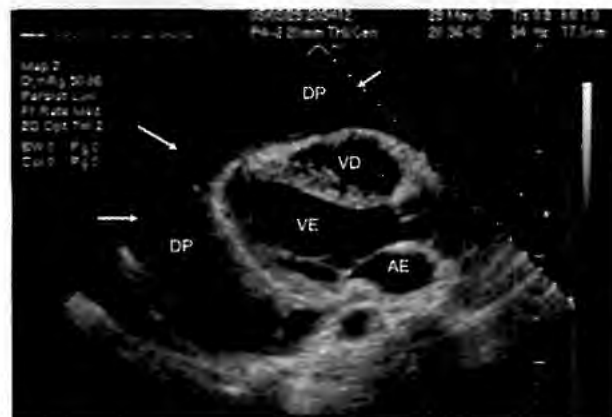


FIGURA 12 Derrame pericárdico importante com septações no corte paraesternal esquerdo – eixo longo.

mente o débito cardíaco. Vale ressaltar que a restrição diastólica decorrente da compressão cardíaca pelo derrame depende mais da velocidade do acúmulo do líquido do que de sua quantidade. Quanto maior a velocidade de acúmulo, menor a capacidade de adaptação do coração à nova condição hemodinâmica.



FIGURA 13 Derrame pericárdico importante com septações no corte subcostal.

Os principais achados ecocardiográficos de restrição/tamponamento são:

- Presença de derrame pericárdico circunferencial em coração hiperdinâmico.
- Sinais de colabamento diastólico de câmaras cardíacas (as câmaras direitas trabalham em regime de menor pressão e, portanto, são mais facilmente compressíveis que as esquerdas).
- Variação respiratória exagerada dos fluxos mitral e tricuspídeo: redução do fluxo mitral maior que 25% na inspiração e/ou do fluxo tricuspídeo maior que 50%.
- Dilatação da veia cava inferior (VCI) e/ou redução menor que 50% da variação inspiratória do seu diâmetro.
- Desvio septal para o interior do VE na inspiração e para o ventrículo direito na expiração.
- *Swinging heart*: movimento em balanço do coração dentro do derrame pericárdico.

Deve-se lembrar de que os sinais acima são descritos para pacientes em ventilação espontânea e são mais dificilmente avaliados em pacientes submetidos à ventilação mecânica.

Após o diagnóstico confirmado de tamponamento cardíaco, o ecocardiograma também se mostra como uma ferramenta útil para guiar a pericardiocentese, facilitando o procedimento e diminuindo o risco de complicações.

AVALIAÇÃO DA VOLEMIA

A VCI é o vaso responsável por 75% do retorno venoso do AD e, portanto, reflete o estado volêmico do indivíduo. Em condições fisiológicas (ventilação espontânea), a VCI possui um diâmetro de até 2,5 cm e colabamento inspiratório maior que

50%. Como ela apresenta discreta dilatação antes da sua desembocadura no AD, seu diâmetro deverá ser medido anteriormente a esta dilatação, próximo à entrada da veia supra-hepática.

O principal sinal de hipervolemia ao ecocardiograma é a presença da VCI dilatada com colapso inspiratório diminuído ou ausente. Pacientes hipovolêmicos se apresentam com VCI de dimensões reduzidas, índice de colabamento aumentado, VE hipercinético com FEVE maior que 70% e colapso sistólico da cavidade ventricular (Tabela 3).

Como já abordado anteriormente, essas variáveis podem estar prejudicadas nos pacientes em ventilação mecânica ou com hipertensão pulmonar e *cor pulmonale*, que podem apresentar previamente PVC elevada e VCI dilatada (Figuras 14 a 17).

SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO E TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

O ventrículo direito é uma câmara de formato triangular, paredes mais finas e cavidade menor que o ventrículo esquerdo. Possui uma boa capacidade de adaptação à sobrecarga volêmica, mas não se adapta bem à sobrecarga pressórica, evoluindo, assim, com dilatação, movimentação paradoxal do septo interventricular, insuficiência tricúspide secundária e hipocinesia (Figura 18).

Entidades clínicas como a síndrome do desconforto respiratório agudo e o tromboembolismo

TABELA 3 Avaliação da volemia

Tamanho VCI	Índice de colabamento	Pressão de átrio direito
< 1,5 cm	100%	0 a 5 mmHg
Entre 1,5 e 2,5 cm	> 50%	5 a 10 mmHg
Entre 1,5 e 2,5 cm	< 50%	10 a 15 mmHg
> 2,5 cm	< 50%	15 a 20 mmHg
> 2,5 cm	Sem alterações	> 20 mmHg

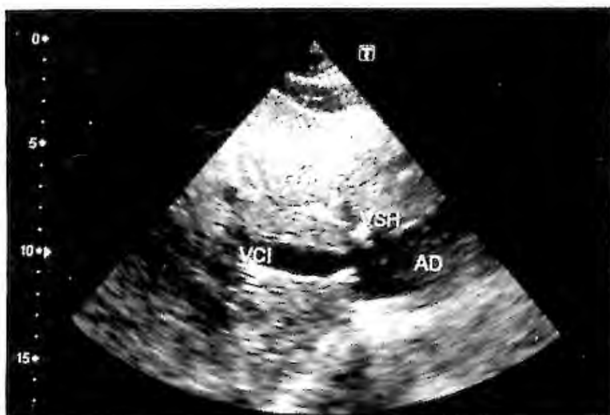


FIGURA 14 Veia cava inferior com diâmetro normal no corte subcostal.
VCI – veia cava inferior; FIG – fígado; VSH – veia supra-hepática; AD – átrio direito.



FIGURA 15 Veia cava inferior com índice de colabamento normal no modo M.



FIGURA 16 Veia cava inferior dilatada no corte subcostal.

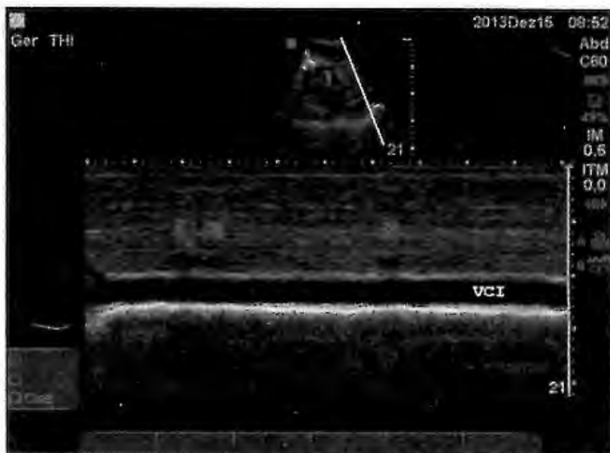


FIGURA 17 Veia cava inferior com índice de colabamento reduzido ao modo M.



FIGURA 18 Dilatação de câmaras direitas na janela apical de quatro câmaras.

pulmonar se apresentam com regime de hipertensão pulmonar (HP) e aumento da pós-carga do VD, e podem se apresentar ecocardiograficamente com todos esses sinais descritos, além de outros indiretos de HP, como dilatação de tronco e/ou das artérias pulmonares principais e, eventualmente até mesmo com a presença de trombo.

Hemodinamicamente, define-se como HP pressão média de artéria pulmonar maior que 25 mmHg ao repouso ou maior que 30 mmHg ao exercício. A pressão sistólica de artéria pulmonar (PSAP) maior que 35 mmHg estimada ao ecocardiograma é sugestiva de HP. Sabe-se que o ETT bidimensional com Doppler é o método não invasivo mais sensível para investigação de HP e a PSAP medida correlaciona-se positivamente com a pressão média de artéria pulmonar medida de forma invasiva.

A PSAP pode ser estimada por meio da avaliação da velocidade do refluxo tricúspide acrescida ao valor da PVC. A velocidade do refluxo tricúspide é calculada pela integral da velocidade tempo (VTI) com o uso do Doppler, e a PVC é estimada pelo tamanho da VCI e sua variabilidade inspiratória (já abordado anteriormente).

OUTRAS INDICAÇÕES

Parada cardiorrespiratória

Nos Estados Unidos, o ecocardiograma vem sendo utilizado neste contexto com o objetivo de melhorar o desfecho da ressuscitação cardiopulmonar por meio da: (1) identificação da presença de contratilidade cardíaca organizada, diagnosticando a pseudoatividade elétrica sem pulso (pseudo-AESP) e a pseudoassistolia; (2) determinação da causa da parada cardíaca; (3) orientação dos procedimentos de ressuscitação à beira do leito.

Estudos demonstram que a identificação das causas pelo exame com interrupção mínima (ou nenhuma) das manobras de ressuscitação cardiopulmonar pode melhorar os desfechos por permitir o diagnóstico de causas reversíveis (como tamponamento cardíaco, pneumotórax, etc.), ajudar no manuseio hemodinâmico com restabelecimento mais precoce da circulação espontânea e ter assim, um significado prognóstico a longo prazo.

Essa é uma situação em que o exame deve ser feito rapidamente (em segundos), e preferencialmente pelo médico com maior experiência no método.

Bradiarritmias

Em pacientes com bradiarritmias que necessitem de marca-passo transvenoso, a ecocardiografia pode ser utilizada para a confirmação do posicionamento correto do eletrodo deste dispositivo.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Vicki EN, Bret N. Manual of emergency and critical care ultrasound. 2nd edition. Cambridge: Cambridge University Press; 2011.
2. Otto CM. Textbook of clinical echocardiography. 5th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.
3. Labovitz AJ, Noble VE, Bierig M, Goldstein SA, Jones R, Kort S, et al. Focused cardiac ultrasound in the emergent setting: A Consensus Statement of the American Society of Echocardiography and American College of Emergency Physicians. J Am Soc Echocardiogr. 2010;23(12):1225-30.
4. Labovitz AJ, Vicki EN, Bierig M, Steven A, Goldstein RJ, Kort S, et al. Journal of the American Society of Echocardiography. 2010;23(12):1225-30.
5. American College of Emergency Physicians. Emergency ultrasound imaging compendium. 2006. Disponível em: http://www.acep.org.
6. Tajik AJ, Deward JB, Oh JK. The echo manual. 3th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
7. Mathias Jr. W. Manual de ecocardiografia. Barueri: Manole; 2009.
8. Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T. Feigenbaum's echocardiography. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
9. Mansencal N, Vieillard-Baron A, Beauchet A, Farcot JC, El Hajjam M, Dufaitre, et al. Triage patients with suspected pulmonary embolism in the emergency department using a portable ultrasound device. Echocardiography 2008;25:451-6.
10. De Backer D, et al. Hemodynamical monitoring using echocardiography in the critical ill. Berlin and Heidelberg: Springer-Verlag; 2011.

11. Imazio M, et al. Triage and management of pericardial effusion. Journal of Cardiovascular Medicine 2010.
12. Spodick DH. Current concepts: acute cardiac tamponade. New England Journal of Medicine 2003 14 Aug;349(7):684-90.
13. Hutchison M, et al. Transthoracic echocardiography to identify or exclude cardiac cause of shock.Chest 2004;126;1592-7.
14. Bodsonet et al. Cardiac tamponade. Current Opinion in Critical Care 2011;17.

10

Choque

Júlio César Garcia de Alencar
Heraldo Possolo de Souza

Pontos importantes

- Choque é a expressão clínica da hipóxia celular. É causado pela incapacidade do sistema circulatório de suprir as demandas celulares de oxigênio por transporte inadequado, por aumento do consumo ou por alteração da taxa de extração de oxigênio.
- Choque é uma síndrome clínica e o seu diagnóstico é feito a partir de critérios clínicos, hemodinâmicos e laboratoriais.
- Choque é uma emergência, e é imprescindível que o médico diagnostique e inicie o plano terapêutico imediatamente à apresentação do paciente, enquanto identifica a etiologia e define a terapia para revertê-lo, com o objetivo de prevenir a síndrome de disfunção de múltiplos órgãos (SDMOS) e a morte.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

Choque é a expressão clínica da hipóxia celular, tecidual e orgânica. É causado pela incapacidade do sistema circulatório de suprir as demandas celulares de oxigênio por transporte inadequado, por aumento do consumo ou por alteração da taxa de extração de oxigênio.

Trata-se de uma emergência médica potencialmente ameaçadora à vida. Os efeitos da hipóxia tecidual são inicialmente reversíveis, mas rapidamente podem se tornar irreversíveis, resultando em falência orgânica, síndrome de disfunção de múltiplos órgãos e sistemas (SDMOS) e morte.

O diagnóstico sindrômico de choque implica não só no tratamento imediato da hipóxia tecidual, mas também na imediata investigação etiológica.

Quatro mecanismos de choque são descritos: distributivo, cardiogênico, hipovolêmico e obstrutivo. Existem muitas etiologias dentro de cada mecanismo que serão discutidas ao longo deste capítulo. Os mecanismos de choque não são exclusivos, e muitos pacientes com insuficiência circulatória apresentam mais de uma forma de choque.

O choque é particularmente comum em unidades de terapia intensiva (UTI), afetando cerca de um terço dos pacientes nas unidades de cuidados intensivos. Choque séptico, uma forma de choque distributivo, é a forma mais comum de choque em pacientes internados em UTI. De Baker et al. (2010), em um estudo que comparou dopamina com noradrenalina no tratamento do choque em 1.600 pacientes, demonstraram que choque séptico ocorreu em 62% dos casos, choque cardiogênico em 16%, choque hipovolêmico em 16%, outros tipos de choque distributivo em 4% (neurogênico e anafilático, por exemplo) e choque obstrutivo em 2%.

No departamento de emergência (DE), pequenos estudos demonstram que o choque hipovolêmico é o mecanismo mais comum de choque. Kheng et al. (2012) demonstraram, em um estudo para avaliar o benefício da monitorização de $ETCO_2$ no DE, que dos 103 pacientes avaliados, 36% apresentavam choque hipovolêmico, 33% choque séptico, 29% choque cardiogênico e 2% outras formas de choque.

FISIOPATOLOGIA

O processo de utilização do oxigênio tecidual envolve os seguintes passos:

1. Difusão do oxigênio dos pulmões ao sangue.
2. Ligação do oxigênio à hemoglobina.

3. Transporte de oxigênio pelo débito cardíaco para a periferia.
4. Difusão de oxigênio para a mitocôndria.

O oxigênio atmosférico entra nos pulmões a partir da pressão negativa gerada pela inspiração. Posteriormente, o oxigênio alveolar se difunde para o sangue capilar pulmonar. A quantidade de oxigênio que é transferida para o sangue depende da relação ventilação-perfusão e da concentração de oxigênio inspirado (FiO_2). Outros fatores importantes são a membrana alvéolo-capilar, a concentração de hemoglobina no sangue e sua afinidade pelo oxigênio, com a maior parte do oxigênio sendo carreada por proteínas plasmáticas com pequena quantidade de O_2 que permanece livre no plasma. O principal carreador do oxigênio é a hemoglobina, que é um complexo proteico composto por quatro cadeias polipeptídicas (duas cadeias alfa e duas beta) ligadas a um grupo heme por ligações não covalentes. Cada grupo heme possui um átomo de ferro em estado reduzido (ferroso ou Fe^{2+}) ao qual o oxigênio se liga. Cada molécula de hemoglobina consegue carregar quatro moléculas de oxigênio. A afinidade pelo oxigênio da hemoglobina aumenta na medida em que o complexo com a hemoglobina se satura. Essa habilidade da hemoglobina de alterar sua afinidade pelo O_2 a torna um carregador ideal. Nos capilares pulmonares, a ligação do oxigênio à hemoglobina é facilitada, enquanto nos capilares periféricos a dissociação do O_2 é promovida. Algumas situações aumentam ou diminuem a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio e influenciam esse processo, entre elas:

Aumento da afinidade:

- Diminuição da temperatura.
- Aumento do pH.
- Diminuição do pCO_2.
- Diminuição do 2,3-DPG.
- Alterações da hemoglobina (hereditárias).

Diminuição da afinidade:

- Diminuição do pH.
- Aumento do pCO_2.
- Aumento da temperatura.
- Aumento do 2,3-DPG.

O transporte de oxigênio aos tecidos depende da quantidade presente no sangue e do débito cardíaco. O conteúdo de oxigênio no sangue (em mL de O_2/dL de sangue) pode ser expresso, então, pelas seguintes fórmulas:

$$\text{Conteúdo arterial de oxigênio } (CaO_2) = (1{,}39 \times Hb \times \text{Sat } artO_2) + 0{,}0031 \times PaO_2$$
(normal 16 – 22 mL/dL)

$$\text{Conteúdo venoso de oxigênio } (CaO_2) = (1{,}39 \times Hb \times \text{Sat } venO_2) + 0{,}0031 \times PvO_2$$
(normal 12 – 17 mL/dL)

Assim, os dois principais componentes do conteúdo de oxigênio no sangue são a quantidade de hemoglobina e sua saturação. Já o transporte de oxigênio aos tecidos (DO_2) depende do débito cardíaco (DC) do paciente:

$$\text{Oferta de oxigênio (mL } O_2/\text{min}) = CaO_2 \times DC \times 10$$
(normal 700-1.400 mL/min)

Fica evidente a importância do débito cardíaco para o transporte de O_2 para os tecidos. Quedas agudas da saturação ou anemias agudas podem ser compensadas por imediato aumento do débito cardíaco. O consumo de oxigênio (VO_2) é definido pela equação de Fick:

$$\text{Consumo de oxigênio (mL } O_2/\text{min}) = (CaO_2 - CvO_2) \times DC \times 10$$
(normal 180-280 mL/min)

A taxa de extração de oxigênio pelos tecidos descreve a habilidade da periferia em remover o O_2 do sangue:

$$\text{Taxa de extração de oxigênio} = VO_2/DO_2 \text{ ou } = (\text{Sat arterial } O_2 - \text{Sat venosa } O_2) / \text{Sat arterial } O_2$$
(normal 20-25%)

O oxigênio posteriormente inicia o processo de difusão do sangue para a mitocôndria por um simples princípio de difusão. Pressão parcial de oxigênio de apenas 1 mmHg na mitocôndria é o suficiente para o metabolismo aeróbico normal. Dessa forma, o gradiente de difusão do sangue para a célula é grande o suficiente para que tal processo físico suplemente as necessidades fisiológicas, embora em situações extremas esse processo possa ser insuficiente. A distribuição do oxigênio aos tecidos também é determinada pelos mecanismos de controle da microcirculação local que controlam o fluxo total, tempo de trânsito e recrutamento capilar. Fa-

tores autonômicos neurais e metabólicos regulam os esfíncteres arteriolares de tal forma a aumentar a densidade capilar. Órgãos com pouca reserva capilar apresentam-se em desvantagem durante hipóxia. Uma vez que o oxigênio chega à mitocôndria, ele deve funcionar como receptor final de elétrons provenientes do metabolismo aeróbico. Mesmo após entrar na mitocôndria, diversos mecanismos em determinadas patologias promovem a má utilização do oxigênio no metabolismo, levando a uma utilização glicolítica anaeróbica da glicose e hiperlactatemia para geração de ATP apesar da presença de O_2.

Com diminuições graduais da oferta, o consumo permanece constante devido a um aumento da extração periférica. Porém, diminuições progressivas podem superar a capacidade de adaptação da microcirculação e a produção aeróbica de ATP pode cair abaixo da necessidade metabólica. A partir desse ponto, também chamado de DO_2 crítico, a produção anaeróbica de ATP é iniciada. De modo geral, tal ponto se inicia a partir de uma oferta de 10 mL/min/kg. Porém, estudos clínicos não demonstraram a existência de um ponto de inflexão na relação entre oferta e consumo de oxigênio. Alguns demonstraram que a relação é linear até pontos extremos de oferta de oxigênio.

Os principais determinantes fisiológicos da perfusão tecidual (e da pressão arterial sistêmica – PA) são o débito cardíaco (DC) e a resistência vascular sistêmica (RVS). Assim, PA = DC × RVS.

O DC é o produto da frequência cardíaca (FC) pelo volume ejetado pelo coração a cada batimento (volume sistólico – VS). Assim, DC = FC × VS.

O volume sistólico é determinado por: pré-carga (força ou carga exercida no miocárdio no final da diástole), contratilidade miocárdica e pós-carga (resistência, impedância ou pressão que os ventrículos têm que exercer para ejetar seu volume sanguíneo).

A RVS é dependente do comprimento do vaso, da viscosidade sanguínea e do diâmetro do vaso (ou do tônus do vaso).

Assim, processos patológicos que alterem qualquer um desses parâmetros fisiológicos podem resultar em hipotensão e choque.

Em nível celular, o choque reduz o fornecimento de oxigênio para as mitocôndrias. Essas organelas utilizam aproximadamente 98% do consumo total de oxigênio corporal, e fornecem a maior parte da energia (na forma de ATP) necessária para o funcionamento celular normal.

O ATP é gerado pela glicólise no citosol e, em um grau muito maior, pela fosforilação oxidativa mitocondrial, inicialmente pela transferência de elétrons do ciclo de Krebs para a cadeia de transporte de elétrons via NADH e FADH2. O substrato para transferência de elétrons e eventual produção de ATP vem principalmente da glicose (via glicólise) ou da β-oxidação de gordura (que entra como ácidos graxos via ciclo de Krebs ou succinato na cadeia de transporte de elétrons).

O choque e a hipóxia tecidual tornam o oxigênio insuficiente em nível mitocondrial para a fosforilação oxidativa de ADP para ATP. Se a atividade metabólica celular continuar mesmo com uma produção insuficiente de energia, os níveis de ATP diminuirão e as vias de morte celular serão ativadas. Uma opção disponível é o aumento na produção de ATP não mitocondrial através da atividade glicolítica. Entretanto, essa é uma solução parcial, relativamente de curto prazo e não pode substituir completamente a produção de ATP mitocondrial. Em segundo lugar, em pacientes em choque séptico, postula-se que uma diminuição na atividade metabólica reduzirá as necessidades energéticas e gerará um novo estado estacionário em que a célula não funciona normalmente e, ao mesmo tempo, não permite que os níveis de ATP caiam para desencadear a morte celular, um mecanismo de defesa corporal semelhante à hibernação.

DIAGNÓSTICO

Choque deve ser suspeitado em pacientes com sinais de hipoperfusão tecidual (Tabela 1).

TABELA 1 Métodos de avaliação da perfusão tecidual

▪ Pressão arterial média
▪ Pressões de perfusão cerebral e abdominal
▪ Débito urinário
▪ Nível de consciência
▪ Tempo de enchimento capilar
▪ Perfusão de pele/livedo
▪ Cianose de extremidades
▪ Lactato sérico
▪ pH arterial, bicarbonato
▪ Saturação mista de oxigênio venoso ($SmvO_2$ ou $ScvO_2$)
▪ pCO_2 venoso misto
▪ Oxigenação do tecido músculo esquelético (StO_2)

Grissom et al. (2009) demonstraram que a combinação de tempo de enchimento capilar > 2 segundos, livedo e diminuição da temperatura da pele pode predizer baixo índice cardíaco e, em última análise, choque com especificidade de 98% e sensibilidade de 12%. Embora parâmetros clínicos isolados não sejam capazes de predizer o diagnóstico de choque com precisão, a combinação do exame clínico com parâmetros hemodinâmicos e laboratoriais pode aumentar a acurácia do diagnóstico. Outros estudos mostraram que o tempo de enchimento capilar > 3 segundos é associado com piora de perfusão tecidual e pior prognóstico.

Hipotensão arterial geralmente está presente no choque, mas a sua magnitude pode ser leve, especialmente em pacientes portadores de hipertensão arterial sistêmica. Em adultos com quadro de choque, a pressão arterial sistólica tipicamente é menor que 90 mmHg ou a pressão arterial média é menor que 70 mmHg e há taquicardia associada.

Existem outros sinais clínicos de hipoperfusão tecidual que são evidentes através das três "janelas" do corpo:

- Pele: pele fria e úmida, com vasoconstrição e cianose.
- Rim: débito urinário < 0,5 mL/kg/h.
- Sistema nervoso central: estado mental alterado, que inclui torpor, desorientação e confusão.

A hiperlactatemia está tipicamente presente, indicando metabolismo anormal de oxigênio celular. O nível normal de lactato no sangue é de aproximadamente 1 mmol/L, e o nível é aumentado (> 1,5 mmol/L) no choque.

O lactato durante décadas foi considerado exclusivamente o produto final da degradação parcial da glicose por mecanismo anaeróbico devido à hipóxia mitocondrial. No entanto, pesquisadores têm proposto que a produção de lactato retarda, e não causa a acidose. Assim, a acidose seria causada por reações que não a produção de lactato. Por exemplo, toda vez que o ATP é dividido em ADP e fosfato, um próton (H^+) é liberado. Quando a demanda de ATP é atendida pela respiração mitocondrial, não há acúmulo de prótons na célula, pois os prótons são usados pela mitocôndria. Em condições de hipóxia, o ATP que é fornecido a partir de fontes não mitocondriais aumenta a liberação de prótons e causa a acidose. A produção de lactato aumenta nessas condições celulares para evitar o acúmulo de piruvato e fornecer o NAD+ necessário para a glicólise. Assim, o aumento da produção de lactato coincide com a acidose celular e permanece um bom marcador indireto para condições metabólicas celulares que induzem a acidose metabólica.

O diagnóstico de choque pode ser refinado com a avaliação ultrassonográfica *point of care*, que inclui a avaliação de derrame pericárdico, a medição do tamanho e da função dos ventrículos esquerdo e direito, a avaliação da variação respiratória da dimensão da veia cava inferior, o cálculo da integral da velocidade aórtica pela via de saída do ventrículo esquerdo, o exame abdominal e torácico com avaliação da aorta e de pneumotórax.

No departamento de emergência, o uso do protocolo RUSH fornece uma abordagem sequencial da etiologia do choque (Tabela 2) (Figura 1).

MECANISMOS DE CHOQUE

Existem quatro mecanismos clássicos de choque (Tabela 3).

Os três primeiros mecanismos são caracterizados por baixo débito cardíaco e, portanto, por transporte inadequado de oxigênio. No mecanismo distributivo existe diminuição da resistência vascular sistêmica e alteração da extração de oxigênio; nesses casos, o débito cardíaco costuma ser inicialmente alto, embora possa se reduzir como resultado de depressão miocárdica associada.

Os perfis hemodinâmicos medidos na cateterização da artéria pulmonar que distinguem cada mecanismo de choque são mostrados na Tabela 4.

Choque hipovolêmico acontece pela redução do volume intravascular (pré-carga reduzida) que, por sua vez, reduz o DC. O choque hipovolêmico pode ser dividido em duas categorias: hemorrágico e não hemorrágico.

- Hemorrágico: existem várias causas de choque hemorrágico, sendo o mais comum o trauma contuso ou penetrante, seguido por hemorragia varicosa e úlcera péptica. Causas menos comuns incluem hemorragia intraoperatória e pós-operatória, aneurisma aórtico abdominal roto e iatrogênica.
- Não hemorrágico: volume intravascular reduzido de perda de fluidos que não sangue. A depleção de volume pela perda de sódio e água pode ocorrer a partir de vários sítios anatômicos, como perdas gastrointestinais, perdas de pele e perdas renais.

TABELA 2 Protocolo RUSH

Avaliação	Janela	Achados
Tamponamento pericárdico	Paraesternal eixo longo	Líquido pericárdico Colapso do AD na diástole (sensível) Colapso do VD na diástole (específico)
Ventrículo direito	Apical	Dilatação aguda de VD sugere TEP ou IAM de VD Redução da mobilidade de parede livre de VD poupando ápice (sinal de McConell) sugere TEP
Ventrículo esquerdo	Paraesternal eixo longo no nível dos músculos papilares	Diferença < 30% no tamanho do VE entre sístole e diástole indica função severamente reduzida. Sugere IAM, insuficiência cardíaca ou cardiomiopatia por sepse Diferença > 90% no tamanho do VE entre sístole e diástole indica função hiperdinâmica. Sugere hipovolemia ou sepse
Veia cava inferior	Subcostal	Diâmetro da VCI < 1,5 cm com colapso inspiratório sugere responsividade a volume (utilidade controversa)
FAST	Quadrante superior direito Quadrante superior esquerdo Suprapúbico	Líquido livre pode sugerir ascite maciça, rotura de vísceras, sangramento intra-abdominal, aneurisma de aorta abdominal, gravidez ectópica
Tórax	Interface diafragma-pulmonar	Hemotórax
Aorta	Subcostal Suprarrenal Infrarrenal Bifurcação ilíaca	Diâmetro da aorta > 5 cm em qualquer uma das janelas sugere o diagnóstico de aneurisma de aorta abdominal roto
Pneumotórax	3º espaço intercostal anterior bilateral	Sinal da estratosfera no modo M

AD: átrio direito; IAM: infarto agudo do miocárdio; TEP: tromboembolismo pulmonar; VCI: veia cava inferior; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo.

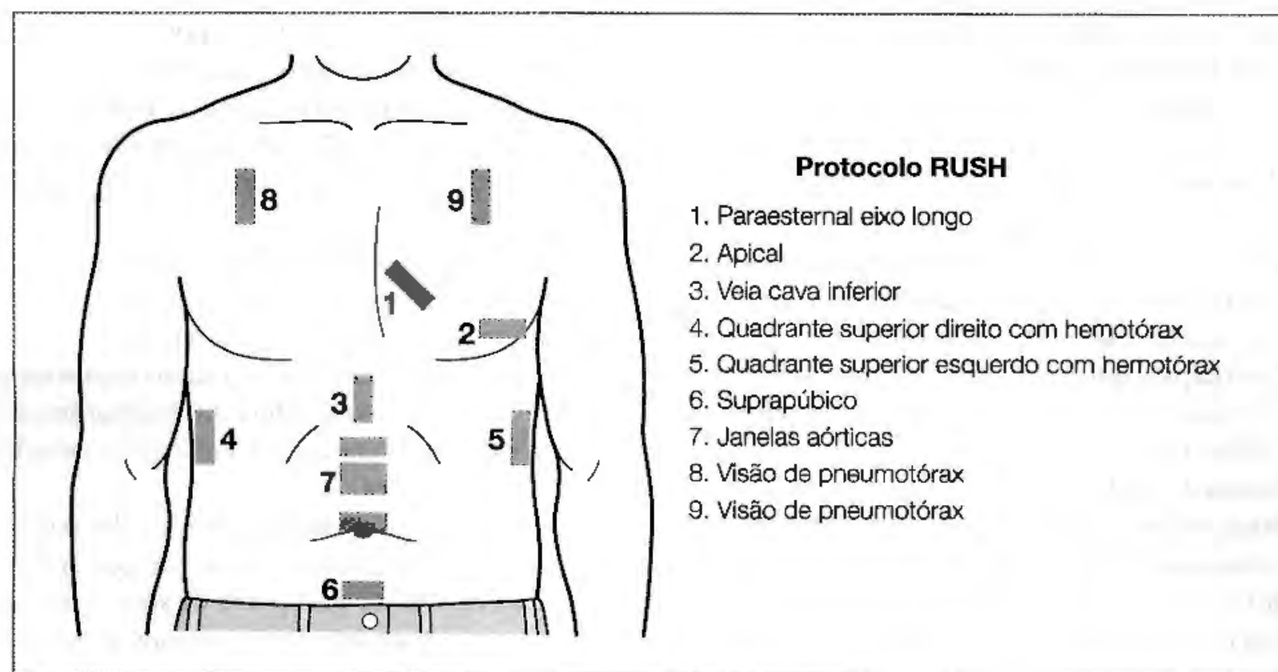


FIGURA 1 Janelas do protocolo RUSH.

TABELA 3 Mecanismos de choque, fisiopatologia e exemplos

Hipovolêmico	Redução do volume intravascular
	Ex.: hemorragia ou perda de fluidos (diarreia, necrólise epidérmica tóxica, diurese osmótica)
Cardiogênico	Redução do débito cardíaco por falha da bomba cardíaca
	Ex.: infarto agudo do miocárdio, cardiomiopatia em estágio final, doença cardíaca valvular avançada, miocardite ou arritmias cardíacas
Obstrutivo	Redução do débito cardíaco por causas extracardíacas, geralmente associada a falência de ventrículo direito
	Ex.: embolia pulmonar, tamponamento cardíaco ou pneumotórax
Distributivo	Vasodilatação sistêmica
	Ex.: sepse, anafilaxia, crise adrenal aguda, pancreatite

Choque cardiogênico é causado por patologias cardíacas que levem à falência da bomba e à redução do débito cardíaco (DC). As causas de falha da bomba cardíaca são diversas, mas podem ser divididas nas três categorias:

- Cardiomiopatia: causas de cardiomiopatia induzindo choque incluem infarto do miocárdio envolvendo mais de 40% do miocárdio do ventrículo esquerdo, infarto do miocárdio de qualquer tamanho se for acompanhado por isquemia extensa e grave devido a doença coronária multiarterial, infarto agudo do ventrículo direito, exacerbação da insuficiência cardíaca em pacientes com cardiomiopatia dilatada grave subjacente, miocárdio atordoado após parada cardíaca, isquemia prolongada ou circulação extracorpórea, depressão miocárdica por choque séptico ou neurogênico avançado e miocardite.
- Arrítmica: tanto taquiarritmias atriais e ventriculares quanto as bradiarritmias podem induzir hipotensão. Quando o DC é gravemente comprometido por distúrbios significativos do ritmo (p. ex., taquicardia ventricular sustentada, bloqueio atrioventricular total), os pacientes podem apresentar choque cardiogênico.
- Mecânica: insuficiência valvar aórtica ou mitral grave, defeitos valvares agudos, como a ruptura de um músculo papilar ou de cordoalhas tendíneas, dissecção retrógrada da aorta ascendente, ruptura aguda do septo intraventricular, mixomas atriais e ruptura do aneurisma da parede livre ventricular são causas de choque cardiogênico.

O choque distributivo é caracterizado por vasodilatação periférica grave com queda da resistência vascular sistêmica.

- Choque séptico: sepse é definida como resposta desregulada do hospedeiro à infecção, resultando em disfunção orgânica com risco de morte. Choque séptico é definido pela necessidade do uso de terapia vasopressora e a presença de níveis elevados de lactato (> 2 mmol/L) apesar da ressuscitação fluida adequada. É o tipo mais comum de choque distributivo e tem mortalidade estimada em 40-50%.
- Choque neurogênico: hipotensão e, em alguns casos, choque evidente são comuns em pacien-

TABELA 4 Perfis hemodinâmicos dos mecanismos de choque

Variável fisiológica	Pré-carga	Bomba	Pós-carga	Perfusão tecidual
Variável clínica	Pressão de oclusão da artéria pulmonar	Débito cardíaco	Resistência vascular sistêmica	Saturação venosa mista de oxigênio
Hipovolêmico	↔ (precoce) ou ↓ (tardio)	↔ (precoce) ou ↓ (tardio)	↑	> 65% (precoce) ou < 65% (tardia)
Cardiogênico	↑	↓	↑	< 65%
Distributivo	↔ (precoce) ou ↓ (tardio)	↑ ou ↓	↓	> 65%
Obstrutivo				
Tromboembolismo pulmonar, hipertensão pulmonar, pneumotórax	↔ (precoce) ou ↓ (tardio)	↔ (precoce) ou ↓ (tardio)	↑	> 65%
Tamponamento pericárdico	↑	↓	↑	< 65%

tes com traumatismo cranioencefálico grave e lesão da medula espinal, causado por interrupção das vias autonômicas, culminando em diminuição da resistência vascular e alteração do tônus vagal.

- Choque anafilático: choque da anafilaxia é comumente encontrado em pacientes com reações alérgicas graves mediadas por imunoglobulina E (IgE) contra picadas de insetos, alimentos e drogas. Além do colapso hemodinâmico, o broncoespasmo e o aumento da resistência das vias aéreas são características da anafilaxia.
- Choque por cianeto e por monóxido de carbono – choque por disfunção mitocondrial.
- Choque endócrino: crise addisoniana (insuficiência adrenal devido à deficiência mineralocorticoide) e mixedema podem estar associados a hipotensão e a estados de choque. Em estados de deficiência mineralocorticoide, a vasodilatação pode ocorrer devido ao tônus vascular alterado e à hipovolemia mediada pela deficiência de aldosterona. Os pacientes com tireotoxicose podem desenvolver insuficiência cardíaca de alto débito, com a progressão da doença. Esses pacientes podem desenvolver disfunção sistólica do ventrículo esquerdo ou taquiarritmia, levando à hipotensão.

O choque obstrutivo é causado principalmente por causas extracardíacas que culminam em insuficiência cardíaca. As causas de choque obstrutivo podem ser divididas em duas categorias:

- Vascular pulmonar: a maioria dos casos de choque obstrutivo é devida a insuficiência ventricular direita decorrente de tromboembolismo pulmonar hemodinamicamente significativo (TEP) ou hipertensão pulmonar grave (HP). Nestes casos, o ventrículo direito falha porque é incapaz de gerar pressão suficiente para superar a alta resistência vascular pulmonar. Embora o colapso hemodinâmico no cenário da TEP seja tradicionalmente atribuído à obstrução mecânica, a vasoconstrição pulmonar também contribui para a fisiopatologia observada. Em pacientes com hipertensão pulmonar preexistente e disfunção do ventrículo direito, isquemia, sobrecarga de volume ou hipoxemia devem ser evitados, pois esses insultos podem resultar em disfunção ventricular direita crônica agudizada, culminando em colapso cardiovascular.
- Mecânica: pacientes nesta categoria apresentam-se clinicamente como choque hipovolêmico, porque seu distúrbio fisiológico primário é uma diminuição da pré-carga, em vez da falha da bomba (por exemplo, redução do retorno venoso ao átrio direito ou enchimento inadequado do ventrículo direito). Causas mecânicas de obstrução incluem: pneumotórax hipertensivo, tamponamento pericárdico, pericardite constritiva e cardiomiopatia restritiva.

O mecanismo e a etiologia do choque podem ser claros a partir da anamnese, do exame físico ou do histórico médico. Por exemplo, choque após trauma provavelmente será hipovolêmico, mas choque cardiogênico, choque obstrutivo ou mesmo choque distributivo também podem ocorrer, sozinhos ou em combinação, causados por condições como tamponamento cardíaco ou lesão da medula espinal. Assim, ressalta-se que a maioria dos pacientes com choque frequentemente têm uma combinação de mecanismos.

TRATAMENTO

O suporte hemodinâmico e ventilatório precoce e adequado de pacientes em choque é essencial para evitar piora clínica, SDMOS e morte. O tratamento do choque deve ser iniciado enquanto se investiga a etiologia que, uma vez identificada, deve ser corrigida rapidamente, por exemplo: controle de sangramento para hemorragia, intervenção coronariana percutânea para síndrome coronariana aguda, trombolítico ou embolectomia para TEP e administração de antibióticos e controle de foco infeccioso para sepse.

O atendimento do paciente em choque deve ser realizado em sala de emergência e, a menos que o choque seja rapidamente revertido, um cateter arterial deve ser inserido para monitorar a pressão arterial e para coleta de sangue, além de um cateter venoso central para ressuscitação volêmica e drogas vasoativas.

A administração de oxigênio suplementar deve ser iniciada precocemente, para aumentar o fornecimento de oxigênio aos tecidos e prevenir hipertensão pulmonar. A oximetria de pulso geralmente não é confiável pela vasoconstrição periférica e o paciente deve ser avaliado pela gasometria arterial.

Pacientes com dispneia severa, hipoxemia, acidemia grave e persistente ou com rebaixamento do nível de consciência são elegíveis para ventilação mecânica invasiva. A ventilação não invasiva, em vez de intubação endotraqueal, tem uma limitada utilidade no tratamento de choque porque a falha desta pode resultar rapidamente em insuficiência respiratória e parada cardíaca. Assim, intubação endotraqueal deve ser realizada para fornecer ventilação mecânica invasiva em quase todos os pacientes com dispneia intensa, hipoxemia persistente ou piora de acidemia (pH < 7,30). A ventilação mecânica invasiva tem as vantagens adicionais de redução da demanda de oxigênio dos músculos respiratórios e diminuição da pós-carga ventricular esquerda, aumentando a pressão intratorácica. Essa diminuição da demanda de oxigênio é interessante, pois o choque tem um desequilíbrio entre a oferta e a demanda de oxigênio. Uma queda abrupta na pressão arterial após o início de ventilação mecânica invasiva sugere fortemente hipovolemia e uma diminuição do retorno venoso. O uso de agentes sedativos deve ser mantido a um nível mínimo para evitar novas reduções em pressão arterial e do débito cardíaco. Quando decidido por entubar, o ideal é utilizar a sequência rápida com etomidato (0,3 mg/kg) ou ketamina (1 a 2 mg/kg) endovenosos associados com um bloqueador neuromuscular como a succinilcolina ou rocurônio. Alguns autores demonstram receio quanto ao uso do etomidato em pacientes com choque devido às alterações de função adrenal secundárias ao uso da medicação, mas não parece haver risco de evolução ruim com uma única dose de etomidato para indução de sequência rápida.

A ressuscitação volêmica pode melhorar o fluxo sanguíneo microvascular e aumentar o débito cardíaco, e é uma parte essencial do tratamento da maioria dos tipos de choque. Soluções cristaloides, especialmente o ringer lactato, são geralmente a primeira escolha (Tabela 5). A utilização de albumina para corrigir hipoalbuminemia grave pode ser razoável em alguns pacientes, mas não tem comprovação de eficácia; estudos que compararam a eficácia de soluções coloides e cristaloides não encontraram vantagem com o uso de coloides, que podem aumentar complicações como disfunção renal; a albumina, por sua vez, em pacientes que têm cirrose pode ser vantajosa em relação às soluções cristaloides.

A avaliação da resposta a fluidos com a manobra de elevação passiva das pernas (*leg raising*), levando ao aumento ≥ 15% do débito cardíaco avaliado ao ecocardiograma *point of care*, pode predizer resposta positiva a alíquotas de 300-500 mL de solução cristaloide. Os pacientes com choque hipovolêmico, em particular, têm indicação de reposição volêmica e a classificação do choque hipovolêmico é apresentada na Tabela 6. Outras formas de avaliar a reposição volêmica incluem um limite de pressão venosa central de poucos milímetros de mercúrio acima do valor de referência, com valores entre 8 e 12 mmHg geralmente definidos para evitar a sobrecarga volêmica. O desafio volêmico pode ser repetido conforme a necessidade se o paciente apresentar resposta, mas deve ser interrompido rapidamente em caso de ausência de resposta a fim de evitar sobrecarga de volume, que em alguns estudos tem sido associada com pior prognóstico.

Em pacientes com hipotensão persistente após ressuscitação volêmica, a administração de vasopressores é indicada. Encoraja-se ainda a administração de vasopressores temporariamente enquanto a ressuscitação volêmica está em andamento (Tabela 7). O alvo de pressão arterial média deve ser de 65 mmHg.

Norepinefrina é o vasopressor de primeira escolha nos quadros de choque. A administração geralmente resulta em um aumento clinicamente significativo na pressão arterial média, com pouca alteração na frequência cardíaca ou no débito cardíaco. A dopamina e a norepinefrina em um estudo

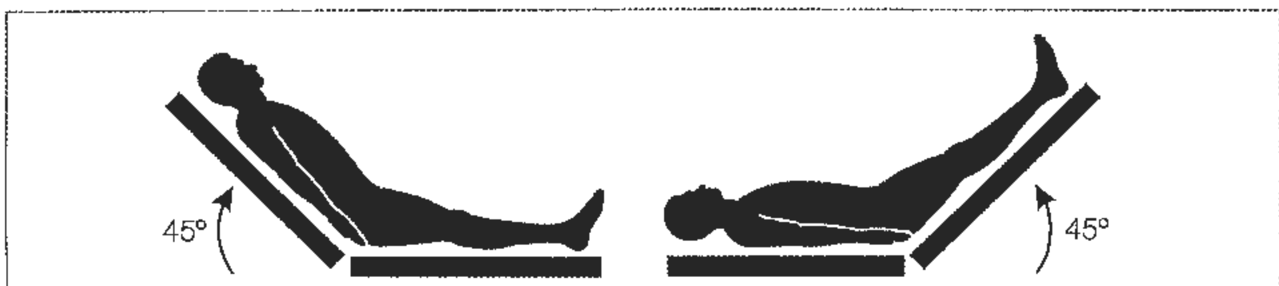


FIGURA 2 Manobra de elevação passiva das pernas.

TABELA 5 Principais soluções de reposição volêmica e suas características

Solução	Osmolaridade[1]	Sódio[2]	Cloro[2]	Potássio[2]	Cálcio[2]	Lactato[2]
Solução fisiológica 0,9%	308	154	154	–	–	–
Ringer lactato	208	131	111	5,4	2,0	29
PlasmaLyte	294	140	98	5,0	–	–

[1] Valores em mOsm/L. [2] Valores em mmol/L.

TABELA 6 Classificação e reposição volêmica em choque hipovolêmico

	Grau I	Grau II	Grau III	Grau IV
Perda de sangue	< 750 mL	750-1.000 mL	1.500-2.000 mL	> 2.000 mL
% Volemia	< 15%	15-30%	30-40%	> 40%
Frequência cardíaca	< 100 bpm	100-120 bpm	120-140 bpm	> 140 bpm
Diurese	> 30 mL/h	20-30 mL/h	5-15 mL/h	< 5 mL/h
Sistema nervoso central	Ansiedade leve	Ansiedade moderada	Confusão	Confusão ou letargia
Ressuscitação volêmica	Cristaloides	Cristaloides	Cristaloides e sangue	Cristaloides e sangue

TABELA 7 Drogas vasopressoras

Noradrenalina	Dose: 0,05-2 µg/kg/min
	Diluição sugerida: bitartarato de norepinefrina (1 ampola = 4 mg/4 mL) ou hemitartarato de norepinefrina (1 ampola = 8 mg/4 mL) 4 ampolas + 234 mL SF 0,9% ou SG 5% – 1 mL/h corresponde a aproximadamente 1 µg/min
Adrenalina	Dose: 1-20 µg/min
	Diluição sugerida: adrenalina (1 ampola = 1 mg/1 mL) 6 ampolas + 94 mL SF 0,9% – 1 mL/h corresponde a aproximadamente 1 µg/min
Vasopressina	Dose: 0,01-0,04 U/min
	Diluição sugerida: vasopressina (1 ampola: 20 U/1 mL) + 100 mL SF 0,9% – vazão 3-12 mL/h
Dobutamina	Dose: 2-20 µg/kg/min
	Diluição sugerida: dobutamina (1 ampola = 250 mg/20 mL) 4 ampolas + 170 mL SF 0,9% – 1 mL/h corresponde a aproximadamente 1 µg/kg/min em paciente de 60 kg

randomizado tiveram efeitos semelhantes na sobrevida em pacientes com choque, mas a dopamina foi mais associada a arritmias e eventos cardiovasculares associados, e no subgrupo de pacientes com choque cardiogênico foi associada com aumento de mortalidade, por este motivo a norepinefrina é considerada a droga preferencial.

A epinefrina, que é um agente mais forte, tem efeitos predominantemente β-adrenérgicos em doses baixas, com efeitos α-adrenérgicos tornando-se mais clinicamente significativos em doses mais elevadas. Deve ser reservada como agente de segunda ou terceira linha para casos graves, e deve ser evitada em pacientes com choque cardiogênico.

A deficiência de vasopressina pode se desenvolver em pacientes com formas muito hipercinêmicas de choque distributivo, e a administração de doses baixas pode resultar em aumentos substanciais na pressão arterial. Sugerimos o uso de vasopressina como segunda droga em pacientes com quadro de choque séptico, já em uso de noradrenalina, que mantêm hipotensão arterial e que não apresentam depressão miocárdica importante associada. No estudo VASST, os pesquisadores demonstraram que a adição de uma dose baixa de vasopressina à norepinefrina no tratamento de pacientes com choque séptico foi segura e pode ter sido associada com um benefício de sobrevida para pacientes com formas não graves de choque e nos pacientes que receberam glicocorticoides. Não pode ser utilizada em doses superiores a 0,04 U por minuto e só deve ser administrada em pacientes com um débito cardíaco normal ou elevado. A terlipressina, que é um análogo da vasopressina, tem uma duração de ação de várias horas, em comparação com minutos para vasopressina e não é utilizada rotineiramente em pacientes críticos.

Dobutamina é o agente inotrópico de escolha para o aumento do débito cardíaco, independentemente da administração de norepinefrina. Uma dose inicial de apenas alguns microgramas por

quilograma por minuto pode aumentar substancialmente o débito cardíaco. Doses maiores que 20 μg por quilograma por minuto geralmente oferecem pouco benefício adicional. A dobutamina tem efeitos limitados sobre a pressão arterial, embora a pressão possa aumentar ligeiramente em pacientes com a disfunção do miocárdio ou possa diminuir ligeiramente em pacientes com hipovolemia subjacente; em pacientes com pressão arterial sistólica < 80 mmHg, não é recomendado o seu uso sem vasopressor associado.

Drogas vasodilatadoras podem aumentar o débito cardíaco sem aumentar a demanda de oxigênio no miocárdio. A principal limitação dessas drogas é o risco de diminuição da pressão arterial para um nível que compromete a perfusão tecidual. No entanto, o uso prudente de nitratos e possivelmente outros vasodilatadores pode melhorar a perfusão microvascular e a função celular em pacientes com choque cardiogênico.

Suporte mecânico com contrapulsão de balão intraaórtico (BIA) pode reduzir a pós-carga ventricular esquerda e aumentar o fluxo sanguíneo coronário. No entanto, seu uso rotineiro em choque cardiogênico não é recomendado atualmente. Membrana extracorpórea de oxigenação venoarterial (ECMO) pode ser usada como medida em pacientes com choque cardiogênico reversível ou como transplante de ponte para coração.

O principal objetivo da ressuscitação não deve ser apenas restaurar a pressão sanguínea, mas também fornecer condições para um metabolismo celular adequado, para o qual a correção da hipotensão arterial é um pré-requisito. Restaurar uma pressão arterial sistêmica média de 65 a 70 mmHg é um bom objetivo inicial, mas o nível deve ser ajustado para restabelecer a perfusão tecidual, avaliada com base no estado mental, aparência da pele e diurese. Em pacientes com oligúria, em particular, os efeitos do aumento na pressão arterial no débito urinário devem ser avaliados regularmente, a menos que injúria renal aguda já esteja estabelecida. Por outro lado, uma pressão arterial menor do que 65 a 70 mmHg pode ser aceitável em um paciente com sangramento agudo que não tem grandes problemas neurológicos, com o fim de limitar a perda de sangue e coagulopatia associada, até que o sangramento seja controlado. Nos pacientes com hemorragia digestiva grave e sem cardiopatias, o recomendado é manter um alvo de hemoglobina entre 7 e 9 g/dL.

As mensurações de saturação de oxigênio no sangue venoso misto (SvO_2) podem ser úteis na avaliação da adequação do equilíbrio entre a demanda e a oferta de oxigênio. A saturação de oxigênio venoso central ($SvcO_2$) é medida na veia cava superior por meio de um cateter venoso central, refletindo a saturação de oxigênio do sangue venoso a partir da parte superior do corpo. Sob circunstâncias normais, a $ScvO_2$ é ligeiramente menor do que a SvO_2, mas em pacientes criticamente doentes é muitas vezes maior. O estudo de Rivers et al. usou em pacientes com choque séptico um algoritmo de tratamento que visou a uma SvO_2 de pelo menos 70% durante as primeiras 6 horas, utilizando inotrópicos ou transfusão de hemácias para manter hematócrito acima de 30%, e este algoritmo de tratamento foi relacionado com a diminuição das taxas de morte, embora não seja possível quantificar se a intervenção com inotrópicos ou transfusão teve parcela de responsabilidade no benefício clínico.

O valor da medida do lactato em série do tratamento do choque é bem demonstrado. Embora as mudanças na mensuração de lactato sejam mais lentas do que mudanças na pressão arterial sistêmica ou débito cardíaco, o nível do lactato sanguíneo deveria diminuir ao longo de um período de horas com terapia eficaz. Em pacientes com choque e um nível de lactato no sangue de mais de 3 mmol por litro, um estudo mostrou que uma diminuição de pelo menos 20% no nível de lactato no sangue durante um período de 2 horas parecia estar associada com uma reduzida mortalidade intra-hospitalar. Uma estratégia de ressuscitação utilizando como objetivo valores específicos de lactato ou de SvO_2 teve resultados semelhantes na evolução dos pacientes.

O desenvolvimento de dispositivos portáteis de polarização espectral (OPS) e sua imagem está fornecendo novos meios de visualizar diretamente a microcirculação e avaliar os efeitos de intervenções sobre o fluxo da microcirculação. A espectroscopia infravermelha é uma técnica que utiliza luz infravermelha para determinar o nível de oxigênio nos tecidos a partir das fracções de oxi-hemoglobina e deoxi-hemoglobina. Análise das alterações na saturação de oxigênio nos tecidos durante um breve episódio de isquemia antebraço pode ser usada para quantificar a disfunção microvascular. Tais alterações pioram o prognóstico e várias intervenções tera-

pêuticas têm sido mostradas como tendo um efeito sobre essas variáveis da microcirculação, mas se a terapia que é guiada por monitoramento ou dirigida à microcirculação pode melhorar os desfechos, ainda não se sabe.

Medidas específicas para as diferentes etiologias do choque devem ser realizadas. Um procedimento de drenagem torácica ou pericárdica pode salvar vidas no choque por pneumotórax ou tamponamento cardíaco, respectivamente.

Em pacientes com choque séptico, a utilização de antibióticos precoces dentro de até 1 hora da apresentação no serviço de emergência parece ter benefício, com aumento da mortalidade em risco absoluto de 7,8% por hora de atraso na administração de antibiótico. Outros estudos não encontraram resultados tão significativos, mas a administração de antibióticos dentro de 1 hora da apresentação em pacientes com choque séptico é recomendada fortemente. Uma discussão mais aprofundada sobre as medidas benéficas para o manejo do choque séptico é encontrada em outro capítulo.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Cavallaro F, Sandroni C, Marano C, et al. Diagnostic accuracy of passive leg raising for prediction of fluid responsiveness in adults: systematic review and meta--analysis of clinical studies. Intensive Care Med. 2010;36:1475-83.
2. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, Brasseur A, Defrance P, Gottignies P, Vincent JL, SOAP II Investigators. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. N Engl J Med. 2010;362(9):779.
3. Grissom CK, Morris AH, Lanken PN, et al. Association of physical examination with pulmonary artery catheter parameters in acute lung injury. Crit Care Med. 2009;37:2720-6.
4. Kheng CP, Rahman NH. The use of end-tidal carbon dioxide monitoring in patients with hypotension in the emergency department. Int J Emerg Med. 2012;5(1):31.
5. Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation fluids. N Engl J Med. 2013;369:1243-51.
6. Vincent JL, Ince C, Bakker J. Circulatory shock – an update: a tribute to Professor Max Harry Weil. Crit Care. 2012;16:239.
7. Weil MH, Shubin H. Proposed reclassification of shock states with special reference to distributive defects. Adv Exp Med Biol. 1971;23:13-23.

11

Sepse

Júlio César Garcia de Alencar
Heraldo Possolo de Souza

Pontos importantes

- Sepse é uma síndrome clínica caracterizada por disfunção no funcionamento de órgãos e sistemas, secundária à resposta inflamatória desregulada do hospedeiro a uma infecção.
- A sepse ocorre quando a liberação de mediadores pró-inflamatórios em resposta a uma infecção excede os limites do ambiente local, levando a uma resposta generalizada. Sepse, portanto, pode ser definida como uma inflamação intravascular descontrolada, não regulada e autossustentável, que pode levar a lesão celular.
- O diagnóstico de sepse, do ponto de vista prático, é feito quando há aumento de 2 ou mais pontos no escore SOFA, *Sequential Sepsis-related Organ Failure Assessment*.
- A antibioticoterapia deve ser iniciada precocemente, no máximo em uma hora, e deve ser direcionada para o foco suspeito de infecção. Preferencialmente, após a coleta de culturas.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

Sepse é uma síndrome clínica caracterizada por alterações biológicas, fisiológicas e bioquímicas no hospedeiro, culminando em disfunção no funcionamento de órgãos e sistemas, secundária à resposta inflamatória desregulada a uma infecção.

Diferentemente do antigo conceito de infecção generalizada, entende-se atualmente que o foco de infecção pode estar localizado em apenas um órgão, como o pulmão; no entanto, é a resposta do organismo para combater o agente infeccioso que provoca uma resposta inflamatória sistêmica responsável pelas disfunções orgânicas atribuídas à sepse. Aceita-se ainda que a sepse faz parte de um *continuum* de gravidade, que varia desde infecção não complicada até sepse e choque séptico, culminando em síndrome de disfunção de múltiplos órgãos (SDMOS) e morte.

As definições de sepse têm evoluído com o passar dos anos. Uma diretriz de 1992 propôs o termo sepse grave para se referir à infecção complicada com disfunção aguda de órgãos, e o termo choque séptico para se referir à sepse associada a hipotensão refratária à ressuscitação volêmica. Os novos critérios de sepse, também conhecidos como Sepse 3.0, simplificaram as definições removendo qualquer referência à sepse grave. As categorias anteriores de sepse, sepse grave e choque séptico foram alteradas para infecção, sepse e choque séptico e ferramentas de estratificação de risco são utilizadas para definir a disfunção orgânica. Sepse passa a ser definida pela presença de uma infecção suspeita ou confirmada associada com uma alteração aguda no escore SOFA de 2 pontos ou mais (assumindo um escore 0 em pacientes sem qualquer disfunção orgânica preexistente conhecida). Outros critérios preditores de desfechos nesses pacientes são descritos, como o escore quick SOFA, por exemplo, que pode ser utilizado para rastreamento de disfunções orgânicas em pacientes em que se suspeita de infecção. A presença de dois dos critérios qSOFA indica maior risco de mortalidade.

A incidência de sepse nas unidades de terapia intensiva (UTI) do Brasil é de 36 por 1.000 pacientes/dia com mortalidade de cerca de 55%. A sepse é responsável por mais de 80.000 internações em terapia intensiva ao ano. É uma das principais causas de mortalidade hospitalar tardia, superando o

infarto do miocárdio e o câncer. Em 2001, Angus et al. relataram que, nos EUA, a incidência de sepse grave (utilizando os critérios anteriores) era superior a 750.000 casos por ano (300 casos por 100.000 habitantes), equivalente a 26,6 casos por 100 altas hospitalares.

A incidência de sepse está aumentando no mundo. As possíveis razões para esse aumento provavelmente incluem o maior número de pacientes convivendo com imunossupressão, o desenvolvimento de microrganismos multirresistentes e o aumento da expectativa de vida da população (pacientes com mais de 65 anos respondem por 60 a 85% dos casos).

Nos Estados Unidos, bactérias Gram-positivas são as mais frequentemente identificadas como agentes etiológicos de sepse, embora o número de casos de sepse por Gram-negativos permaneça substancial. A incidência de sepse fúngica aumentou na última década, mas permanece menor que a da sepse bacteriana. Em aproximadamente metade dos casos de sepse o agente etiológico não é identificado.

A incidência de sepse é maior durante o inverno, provavelmente devido ao aumento da prevalência de infecções respiratórias.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

A causa mais comum de sepse é pneumonia. Estima-se que até 48% dos pacientes admitidos para internação com diagnóstico de pneumonia evoluem com sepse. A sepse pode ter origem na comunidade, ser nosocomial ou associada a cuidados de saúde. Cerca de 80% dos casos de sepse tratados no hospital surgem na comunidade. Um grande estudo retrospectivo mostrou que o sítio de infecção mais comum na sepse é o pulmão (64% dos casos), seguido por abdome (20%), corrente sanguínea (15%) e tratos renais e geniturinários (14%). O estudo SOAP relatou uma prevalência quase igual de infecções bacterianas Gram-positivas e Gram-negativas entre pacientes com sepse, com *Staphylococcus aureus* (Gram-positivo) e espécies de *Pseudomonas* e *Escherichia coli* (Gram-negativas) sendo os organismos mais frequentemente identificados. A Tabela 1 apresenta as principais etiologias de sepse e suas manifestações.

TABELA 1 Etiologias e quadro clínico inicial

▪ Pneumonia: tosse, dispneia
▪ Infecção de trato urinário: disúria, urgência miccional, dor suprapúbica, dor em flancos
▪ Infecção de pele e partes moles: hiperemia e dor local, saída de secreção purulenta
▪ Infecção de trato gastrointestinal: diarreia, presença de sangue e pus nas fezes
▪ Infecção de articulações: hiperemia e dor local, bloqueio articular
▪ Infecção de cateteres e dispositivos: tunelite, saída de secreção purulenta ostial
▪ Infecção de sítio cirúrgico: hiperemia de ferida operatória, saída de secreção purulenta

Infecção acontece quando um microrganismo patogênico invade um local estéril do corpo do hospedeiro. A resposta do hospedeiro à infecção é iniciada quando as células imunes inatas, particularmente os macrófagos, reconhecem e se ligam aos componentes microbianos, iniciando uma série de etapas que resultam na fagocitose e morte do invasor e fagocitose de detritos do tecido lesionado. Esse processo produz e libera uma gama de citocinas pró-inflamatórias pelos macrófagos, levando ao recrutamento de células inflamatórias adicionais. Essa resposta é altamente regulada por um equilíbrio de mediadores pró-inflamatórios e anti-inflamatórios. A resposta local do hospedeiro é geralmente suficiente para resolver o processo infeccioso. O resultado final é a reparação e a cicatrização dos tecidos.

A sepse ocorre quando a liberação de mediadores pró-inflamatórios em resposta a uma infecção excede os limites do ambiente local, levando a uma resposta generalizada. A causa da generalização é provavelmente multifatorial e pode incluir o efeito direto dos microrganismos invasores ou de seus produtos tóxicos, por exemplo, componentes da parede celular bacteriana (endotoxina, peptidoglicano e ácido lipoteicoico) e bacterianos (enterotoxina estafilocócica B, toxina do choque tóxico-1, exotoxina A de *Pseudomonas* A e proteína M de estreptococos hemolíticos do grupo A); a liberação de grande quantidade de mediadores pró-inflamatórios, que incluem o fator de necrose tumoral alfa (TNFα) e interleucina-1 (IL-1); e a ativação do complemento. Além disso, alguns indivíduos podem ser geneticamente suscetíveis ao desenvolvimento de sepse.

Sepse, portanto, pode ser definida como uma inflamação intravascular descontrolada, não regulada e autossustentável que pode levar a lesão celular.

Lesão celular é mecanismo precursor da disfunção orgânica na sepse. Os mecanismos propostos para explicar a lesão celular incluem: isquemia teci-

dual (oxigênio insuficiente para suprir as demandas metabólicas de um sistema inflamado), lesão citopática (lesão celular direta, principalmente secundária a disfunção mitocondrial por mediadores pró-inflamatórios e por outros produtos de inflamação) e aumento de apoptose, inclusive de linfócitos. Os mediadores inflamatórios na sepse também estão implicados em coagulopatias que frequentemente ocorrem nesses pacientes. Uma outra complicação grave é a coagulação intravascular disseminada, caracterizada por microtromboses e hemorragias.

Fatores de risco para pior evolução incluem extremos de idade, doenças imunossupressoras (p. ex., AIDS), câncer, medicamentos imunossupressores, diabetes, abuso de álcool, cateteres venosos ou outras condições que envolvam integridade cutânea. Entre os pacientes com infecções, os fatores de risco para o desenvolvimento de sepse e disfunção orgânica são menos bem caracterizados, mas provavelmente incluem comorbidades, fatores genéticos e outros fatores relacionados aos peptídeos dos microrganismos.

ACHADOS CLÍNICOS

Os pacientes com quadro de sepse geralmente apresentam taquicardia, febre e leucocitose. Com a evolução do processo, sinais de choque (p. ex., pele fria, cianose) e disfunção orgânica se desenvolvem.

É importante ressaltar que a apresentação inicial da sepse é inespecífica, de modo que muitas outras condições, como pancreatite ou síndrome do desconforto respiratório agudo, podem se apresentar de maneira semelhante.

Sintomas e sinais sugestivos de infecção, como temperatura > 38,3 ou < 36°C; frequência cardíaca > 90 batimentos/min ou mais de dois desvios-padrão acima do valor normal para a idade; taquipneia e frequência respiratória > 20 respirações/minuto; e pele quente nas fases iniciais da sepse costumam estar presentes. Também devem ser pesquisados os sintomas e sinais específicos da fonte infecciosa.

Diminuição do enchimento capilar, cianose ou livedo podem indicar choque. Sinais adicionais de hipoperfusão incluem estado mental alterado, obnubilação ou inquietação, oligúria ou anúria e íleo ou ausência de ruídos intestinais. Esses achados podem ser modificados por doenças ou medicamentos preexistentes; por exemplo, pacientes idosos, diabéticos e usuários de betabloqueadores podem não exibir taquicardia. Por outro lado, pacientes mais jovens frequentemente desenvolvem taquicardia grave e prolongada e não se tornam hipotensos até que ocorra descompensação grave, muitas vezes repentina. Pacientes com hipertensão crônica podem desenvolver hipoperfusão crítica com uma pressão arterial mais elevada do que pacientes saudáveis.

EXAMES COMPLEMENTARES

Da mesma forma que a anamnese e o exame físico, os achados laboratoriais são inespecíficos, e geralmente estão associados à etiologia da sepse, hipoperfusão tecidual ou disfunções orgânicas. Os pacientes também podem apresentar alterações gasométricas, mesmo sem infecção pulmonar. Exames laboratoriais podem ser úteis para determinar o foco infeccioso e verificar a evolução dos pacientes. Exames recomendados incluem os níveis de lactato, contagem de leucócitos, concentrações plasmáticas de proteína C-reativa ou pró-calcitonina, bem como testes de função urinária, enzimas hepáticas e testes de função e coagulação. As alterações laboratoriais geralmente encontradas estão descritas na Tabela 2.

TABELA 2 Exames laboratoriais

Hemograma completo	Contagem de leucócitos > 12.000/mL ou < 4.000/mL
	Contagem de leucócitos normais com mais de 10% de formas imaturas
	Contagem de plaquetas < 100.000/mL
Proteína C-reativa	> 2 desvios-padrão do valor normal
Pró-calcitonina plasmática	> 2 desvios-padrão do valor normal têm sensibilidade de 71% e especificidade de 71% para sepse por infecção bacteriana em casos de inflamação
Creatinina	> 0,5 mg/dL da creatinina basal
Tempo de protrombina	INR > 1,5. Podem ocorrer grandes aumentos se CIVD
Tempo de tromboplastina parcial ativada	> 60 segundos

(continua)

TABELA 2 Exames laboratoriais *(continuação)*

Bilirrubina total	> 4,0 mg/dL
Glicemia	> 140 mg/dL na ausência de diabetes. Indicada intervenção com insulina se valores > 180 mg/dL
Gasometria arterial	PaO_2/FiO_2 < 300
Culturas de sangue, urina e outros focos	Positiva
Lactato sérico	Valores > 18 mg/dL são associados com pior prognóstico. A queda dos valores do lactato é associada com diminuição da mortalidade
Gasometria venosa central	Valores de SvO_2 < 70% têm maior mortalidade. Alguns autores indicam uso de dobutamina se pressão adequada e SvO_2 < 70%. Estudos recentes contestam a eficácia desta abordagem
Troponina e BNP	Podem marcar gravidade, mas não devem ser solicitados de rotina
Outros	Insuficiência adrenal e síndrome do eutireóideo doente

BNP: peptídeo natriurético cerebral; CIVD: coagulação intravascular disseminada.

Não há sinais radiológicos específicos para a identificação de sepse além daqueles associados à infecção (p. ex., consolidação pulmonar na radiografia de tórax de uma pneumonia ou líquido livre na tomografia computadorizada do abdome).

A ultrassonografia *point of care* (USPOC) é de fundamental importância nestes pacientes, pois orienta reposição volêmica e detecta depressão sistólica ou diastólica cardíaca.

A identificação de um organismo em cultura em um paciente que preenche a definição de sepse é altamente favorável a esse diagnóstico. A solicitação de exames deve ser realizada de maneira racional e orientada pela suspeição clínica. Os principais exames para pesquisa de foco infeccioso e etiologia da infecção são sumarizados na Tabela 3.

TABELA 3 Exames para pesquisa de foco infeccioso

■ 2 pares de hemocultura de punções diferentes
■ Urina I e urocultura
■ Cultura de secreção traqueal
■ Radiografia de tórax
■ Ultrassonografia de abdome
■ Tomografia de tórax
■ Liquor
■ Tomografia de crânio

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de sepse, do ponto de vista prático, é feito quando há aumento de 2 ou mais pontos no escore SOFA, *Sequential Sepsis-related Organ Failure Assessment* (Tabela 4).

TABELA 4 Escore SOFA

Sistema	Escore				
	0	1	2	3	4
Respiratório PaO_2/FiO_2 mmHg	≥ 400	< 400	< 300	< 200	< 100
Hematológico Plaquetas/µL	≥ 150.000	< 150.000	< 100.000	< 50.000	< 20.000
Hepático Bilirrubinas mg/dL	< 1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	> 12
Cardiovascular µg/kg/min	PAM ≥ 70	PAM < 70	Dopamina < 5 ou dobutamina	Dopamina 5,1-15 ou noradrenalina ou adrenalina ≤ 0,1	Dopamina > 15 ou noradrenalina ou adrenalina > 0,1
Sistema nervoso central Escala de coma de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Renal Creatinina mg/dL Débito urinário mL/dia	< 1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 < 500	> 5,0 < 200

As disfunções orgânicas mais comumente associadas ao quadro séptico são síndrome do desconforto respiratório agudo, injúria renal aguda e coagulação intravascular disseminada.

No departamento de emergência, o instrumento qSOFA (*quick SOFA*) com pontuação ≥ 2 pode ser utilizado para identificar disfunções orgânicas em pacientes em que se suspeita de infecção. Ressalta-se que o qSOFA não pode ser utilizado para o diagnóstico de sepse (Tabela 5).

TABELA 5 qSOFA

Sistema	Escore
Frequência respiratória ≥ 22/min	1
Alteração do nível de consciência	1
Pressão arterial sistólica ≤ 100 mmHg	1

Outro instrumento para rastreio de sepse em pacientes com suspeita de infecção são os critérios de síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS) com pontuação ≥ 2 (Tabela 6).

TABELA 6 Critérios SIRS (síndrome de resposta inflamatória sistêmica)

Temperatura	< 36°C ou > 38°C
Frequência respiratória	> 20/min ou PaCO < 32 mmHg
Frequência cardíaca	> 90 bpm
Leucócitos	< 4.000 ou > 12.000 ou > 10% bastões

Serafim et al. (2017) publicaram uma metanálise que comparou o uso dos critérios qSOFA e SIRS no departamento de emergência e na admissão em unidade de terapia intensiva e concluíram que o critério de SIRS foi significativamente mais sensível e superior ao critério qSOFA para o diagnóstico de sepse, já o qSOFA foi melhor que o SIRS para predizer mortalidade intra-hospitalar. Novos critérios, como o escore NEWS, têm sido estudados com o objetivo de triagem em pacientes sépticos.

Tanto os critérios SIRS quanto o qSOFA não podem ser utilizados para mulheres grávidas porque os parâmetros normais da gravidez se sobrepõem aos critérios para sepse. Um instrumento que pode ser utilizado nessa população é o instrumento Sepse Escore em Obstetrícia (Tabela 7). Pontuação ≥ 6 tem acurácia de 0,97 para admissão em UTI. Validação adicional dessa pontuação é necessária antes que possa ser usada rotineiramente.

Pacientes com diagnóstico de sepse podem evoluir desfavoravelmente para disfunção circulatória, metabólica e celular com aumento das chances de morte, condição denominada choque séptico. O mecanismo mais comum de choque séptico é distributivo por vasodilatação.

Clinicamente, choque séptico é definido como necessidade de vasopressor para manter pressão arterial média (PAM) ≥ 65 mmHg e lactato sérico > 18 mg/dL na ausência de hipovolemia.

Ressalta-se que os sinais clínicos de má perfusão sistêmica (Tabela 8) devem ser pesquisados e reconhecidos precocemente, não se devendo aguardar o estabelecimento de critérios diagnósticos para tomada de decisão terapêutica.

TABELA 7 Sepse Escore em Obstetrícia

Variável	Valor anormal alto				Normal	Valor anormal baixo			
Escore	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperatura (°C)	> 40,9	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33-9	30-31,9	< 30
Pressão arterial sistólica (mmHg)					> 90		70-90		< 70
Frequência cardíaca (bpm)	> 179	150-179	130-149	120-129	≤ 119				
Frequência respiratória (irpm/min)	> 49	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5
$SatO_2$ (%)					≥ 92	90-91		85-89	< 85
Leucócitos (/uL)	> 39,9		25-39,9	17-24,9	5,7-16,9	3-5,6	1-2,9		< 1
Formas jovens de neutrófilos (%)			≥ 10		< 10				
Lactato (mmol/L)			≥ 4		< 4				

TABELA 8 Sinais de má perfusão sistêmica

▪ Pele fria, pálida e pegajosa
▪ Aumento do tempo de enchimento capilar
▪ Livedo
▪ Cianose de extremidades
▪ Estado mental alterado
▪ Oligúria

Deve-se lembrar que mesmo em pacientes com PAM normal a mortalidade dos pacientes com sepse com lactato elevado chega a 30%.

TRATAMENTO

Os objetivos de cuidados iniciais do paciente com quadro séptico estão descritos na Tabela 9.

A ressuscitação inicial do paciente séptico deve ser realizada com a rápida restauração da perfusão orgânica e a administração precoce de antibióticos.

Diversos ensaios clínicos randomizados tentaram demonstrar a eficácia de protocolos guiados por metas para reduzir a mortalidade em pacientes sépticos.

O clássico estudo de Rivers et al. (2001) foi um estudo unicêntrico randomizado que arrolou 263 pacientes com suspeita de sepse e relatou menor mortalidade (31 vs. 47%) em pacientes submetidos a um protocolo guiado por metas ($ScvO_2 > 70\%$, PVC 8-12 mmHg, PAM ≥ 65 mmHg e débito urinário ≥ 0,5 mL/kg/h) para direcionar a terapia. Todos os pacientes receberam antibióticos dentro das primeiras seis horas de apresentação. Houve uma forte ênfase ao uso de transfusão de hemácias (para atingir hematócrito > 30%) e dobutamina (para atingir o alvo de $ScvO_2$) nesse estudo.

No entanto, três ensaios clínicos randomizados multicêntricos subsequentes, que envolveram pacientes com choque séptico, ProCESS (2014), ARISE (2014) e ProMISE (2015) e duas metanálises (2015, 2017) não relataram benefício em mortalidade em pacientes submetidos ao tratamento guiado por metas em relação aos pacientes tratados de forma habitual.

A ausência de benefício de protocolos guiados por metas também foi descrita em pacientes de baixa renda. Andrews et al. (2017) publicaram um estudo randomizado de 212 pacientes na Zâmbia, no qual compararam uma abordagem protocolar de reanimação fluida agressiva, hemotransfusão e uso de vasopressor nas primeiras seis horas de apresentação do paciente, que resultou em uma taxa de morte mais alta (48 vs. 33%) em comparação com cuidados habituais. Ressaltamos que a alta porcentagem de pacientes desnutridos e portadores do vírus da imunodeficiência humana, além do uso de dopamina ao invés de noradrenalina, reduz a validade externa do estudo.

Em pacientes sépticos com sinais de má perfusão ainda é recomendada a reposição volêmica inicial com 30 mL/kg de peso de solução cristaloide nas primeiras 3 horas, com preferência para Ringer lactato (Tabela 10). Essa abordagem é baseada nos estudos ProCESS (2014), ARISE (2014) e ProMISE (2015) que não relataram diferença na mortalidade quando foram administrados volumes de 2-3 litros em comparação com volumes maiores que 3-5 litros nas primeiras três horas.

A ressuscitação volêmica deve ser administrada em *bolus*, em infusão rápida, por exemplo, 500 mL. Sugerimos que a resposta clínica e hemodinâmica e a presença ou ausência de edema pulmonar sejam avaliadas antes e após cada *bolus*.

Evidências de estudos randomizados e metanálises não encontraram diferença convincente em relação a mortalidade, disfunção orgânica ou tem-

TABELA 9 Objetivos de cuidado do paciente séptico

▪ Identificação precoce de pacientes com risco de sepse
▪ Diagnóstico precoce da sepse
▪ Atendimento em sala de emergência
▪ Monitorização não invasiva
▪ Suporte de oxigênio conforme necessidade
▪ Antibioticoterapia precoce e adequada
▪ Acesso venoso Atenção! A inserção de um cateter venoso central não deve atrasar a administração de fluidos ou de antibióticos
▪ Ressuscitação volêmica conforme necessidade
▪ Utilização de vasopressor conforme necessidade
▪ Investigação de foco infeccioso
▪ Transferência para unidade de internação ou unidade de terapia intensiva

TABELA 10 Principais soluções de reposição volêmica e suas características

Solução fisiológica	Na: 154 mEq/L	
Ringer simples	Na: 147 mEq/L	K e Ca: 4 mEq/L
Ringer lactato	Na: 130 mEq/L	K e Ca: 4 mEq/L

po de internação hospitalar e em UTI entre pacientes que usaram soluções de albumina ou soluções cristaloides no tratamento de sepse ou choque séptico. Pela custo-efetividade, sugerimos soluções cristaloides como primeira escolha.

Entre as soluções cristaloides, há um crescente interesse no uso das soluções cristaloides balanceadas (p. ex., Ringer lactato ou solução de Hartmann) e algumas evidências sugerem que uma estratégia de ressuscitação restritiva ao cloreto está associada à redução da incidência tanto de lesão renal aguda quanto da necessidade de terapia renal substitutiva. Esse achado foi confirmado em um grande estudo randomizado em UTI. Pacientes que receberam soluções balanceadas tiveram uma incidência menor do desfecho composto (morte, terapia de substituição renal ou disfunção renal persistente) em comparação com aqueles que receberam solução salina normal. Notavelmente, em outro estudo realizado pelo mesmo grupo de pesquisadores não foi observada diferença nos resultados quando soluções balanceadas e solução salina normal foram comparadas. Embora as evidências sugiram alguns benefícios de soluções balanceadas em pacientes críticos, elas são insuficientes para justificar uma mudança de recomendação para o uso de soluções balanceadas.

Soluções de amido aumentaram mortalidade e necessidade de terapia substitutiva renal em pacientes com choque séptico em comparação com cristaloides e devem ser evitadas.

O alvo é manter PAM ≥ 65mmHg, se necessário com uso de drogas vasopressoras. A droga vasopressora preferencial é a noradrenalina. A Tabela 11 sumariza as principais drogas vasoativas no choque séptico.

A adição de um segundo ou terceiro agente à norepinefrina pode ser necessária (p. ex., epinefrina, dobutamina ou vasopressina) com poucos dados para auxiliar na seleção do agente. Embora as diretrizes sugiram vasopressina (até 0,03 unidade/minuto para reduzir a dose de norepinefrina) ou epinefrina (para hipotensão refratária), a prática varia consideravelmente.

Nguyen (2017) comparou retrospectivamente 234 pacientes com choque séptico; entre os vários agentes vasopressores adicionados à norepinefrina (dobutamina, dopamina, fenilefrina, vasopressina), o suporte inotrópico com dobutamina foi associado a uma menor mortalidade. Nesse estudo, o risco relativo de mortalidade foi 55,8% menor em pacientes que receberam dobutamina *versus* vasopressina, P < 0,01.

TABELA 11 Drogas vasopressoras no choque séptico

Noradrenalina	Dose: 0,05-2 μg/kg/min
	Diluição sugerida: bitartarato de norepinefrina (1 ampola = 4 mg/4 mL) ou hemitartarato de norepinefrina (1 ampola = 8 mg/4 mL) 4 ampolas + 234 mL SF 0,9% ou SG 5% – 1 mL/h corresponde a aproximadamente 1 μg/min
Adrenalina	Dose: 1-20 μg/min
	Diluição sugerida: adrenalina (1 ampola = 1 mg/1 mL) 6 ampolas + 94 mL SF 0,9% – 1 mL/h corresponde a aproximadamente 1 μg/min
Vasopressina	Dose: 0,01-0,04U/min
	Diluição sugerida: vasopressina (1 ampola: 20 U/1 mL) + 100 mL SF 0,9% – vazão 3-12 mL/h
Dobutamina	Dose: 2-20 μg/kg/min
	Diluição sugerida: dobutamina (1 ampola = 250 mg/20 mL) 4 ampolas + 170 mL SF 0,9% – 1 mL/h corresponde a aproximadamente 1 μg/kg/min em paciente de 60 kg

A antibioticoterapia deve ser iniciada precocemente, no máximo em uma hora, e deve ser direcionada para o foco suspeito de infecção, preferencialmente após a coleta de culturas. Liu et al. (2017) demonstraram aumento da mortalidade absoluta associada ao atraso na administração de antibiótico de 0,3% para sepse e 1,8% para choque séptico com o tempo de atraso na infusão relacionado com o aumento progressivo de mortalidade.

A escolha dos antimicrobianos, embora empírica, pode ser complexa e deve ser personalizada para o paciente (Tabela 12).

Sugere-se que a antibioticoterapia cubra inicialmente agentes infecciosos Gram-positivos e Gram-

TABELA 12 Fatores que influenciam decisão de antibioticoterapia empírica

▪ Foco de infecção
▪ Uso prévio de antibióticos
▪ Internação recente ou uso de serviços de saúde
▪ Comorbidades e imunodepressão
▪ Dispositivos invasivos
▪ Padrões de resistência locais

-negativos. Os germes mais comumente causadores de sepse são: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* (Tabela 13). As recomendações da *Sepsis Survival Campaign* de 2017 sugerem que:

1. Os antimicrobianos intravenosos devem ser iniciados o mais precocemente possível após o reconhecimento da sepse (idealmente dentro de 1 h).
2. A escolha inicial deve incluir uma cobertura de amplo espectro (com um único agente ou uma combinação de agentes).
3. O espectro de antibióticos deve ser reduzido quando os patógenos tiverem sido isolados e as sensibilidades estabelecidas, ou quando a evolução clínica permitir.
4. As estratégias de dosagem de antimicrobianos devem ser otimizadas com base nos princípios farmacocinéticos e farmacodinâmicos aceitos.
5. O desescalonamento de antimicrobianos deve ser considerado diariamente e no estágio inicial, quando a situação clínica permitir.

A administração rotineira de terapia antifúngica empírica não é justificada em pacientes críticos não neutropênicos. Os principais fatores de risco para infecção fúngica são cirurgia recente, nutrição parenteral, tratamento antimicrobiano ou hospitalização prolongados, quimioterapia, transplante, insuficiência renal ou hepática crônica, diabetes, dispositivos vasculares, choque séptico ou colonização prévia por *Candida* spp. Mesmo nesse perfil de pacientes, o uso de antifúngicos empíricos não direcionados por culturas não parece reduzir mortalidade. Em pacientes neutropênicos ou com forte suspeita de *Candida* ou de *Aspergillus*, equinocandinas (para *Candida*) ou voriconazol (para *Aspergillus*) são medicações de escolha.

O uso rotineiro de agentes inotrópicos como adjuvante da terapia hemodinâmica padrão, como no estudo de Rivers, é desencorajado em nossa instituição, especialmente na ausência de disfunção cardíaca evidente. Um estudo publicado em 2016 mostrou que a administração rotineira de levosimendan não foi superior ao placebo para melhorar a disfunção orgânica em pacientes com choque séptico, e pode estar associada a danos.

O uso de corticosteroides em pacientes com sepse permanece controverso e não há dados convincentes para indicar ou contraindicar o uso rotineiro. No estudo de Annane em 2003 a hidrocortisona em dose de 50 mg EV de 6 em 6 horas pareceu ter um benefício, mas isso não foi replicado no estudo CORTICUS. O estudo ADRENAL (2018) foi um estudo multicêntrico com 3.800 pacientes com diagnóstico de choque séptico que estavam em ventilação mecânica ou em uso de vasopressores por pelo menos quatro horas. Os pacientes foram randomizados para receber placebo ou infusão contínua de hidrocortisona 200 mg por dia durante sete dias. Embora a hidrocortisona tenha levado a resolução mais rápida do choque (três vs. quatro dias), menor

TABELA 13 Antibioticoterapia empírica sugerida

Sítio/tipo de infecção	Microrganismo suspeito	Droga de escolha	Alternativa
Otite/sinusite aguda	*S. pneumonia*, *H. influenzae*	Amoxicilina Amoxicilina-clavulanato	Macrolídeo
Pneumonia adquirida na comunidade	*S. pneumoniae*, viral, *Mycoplasma*	Azitromicina	Levofloxacino
Infecção de trato urinário	*E. coli*	Sulfametoxazol-trimetropim (SMT-TMP)	Ciprofloxacino, cefalexina, nitrofurantoína, fosfomicina
Uretrite	*Neisseria gonorrhea*	Ceftriaxona, azitromicina	Doxiciclina
Úlceras genitais	*Treponema pallidum*, *Herpes simplex virus*	Penicilina G, aciclovir	Doxiciclina, valanciclovir
Celulite	*Streptococci* grupo A, *S. aureus*	Cefalexina	Doxiciilina, clindamicina, SMT-TMP
Fasceíte necrotizante	Polimicrobiana	Meropenem e vancomicina	–
Meningite	*S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *S. aureus*	Ceftriaxona	
Abdome agudo perfurativo	Gram-negativos, anaeróbios, enterococos	Ampicilina-sulbactam	Cefotaxima

duração da ventilação mecânica (seis vs. sete dias) e menor incidência de transfusão sanguínea (37 vs. 42%), não melhorou a mortalidade em 28 ou 90 dias. O estudo APROCCHSS (2018), por sua vez, foi um ensaio multicêntrico com 1.241 pacientes com diagnóstico de choque séptico grave em uso de vasopressores randomizados para receber placebo ou hidrocortisona (50 mg EV 6/6 h) mais fludrocortisona (50 μg/dia via sonda nasogástrica) durante sete dias sem redução gradual. Foi observado benefício em mortalidade no grupo hidrocortisona/fludrocortisona aos 90 dias (43 vs. 49%), 180 dias (47 vs. 53%), alta da UTI (35% versus 41%) e alta hospitalar (39% versus 45%), mas não 28 dias.

Transfusões de hemácias devem ser reservadas para pacientes com nível de hemoglobina ≤ 7 g/dL. As exceções incluem choque hemorrágico concomitante ou isquemia miocárdica ativa, que têm indicações específicas de hemotransfusão.

Caso necessário realizar intubação orotraqueal em paciente em choque séptico, evitar drogas cardiodepressoras ou hipotensoras como o midazolam, o fentanil e o propofol para indução em sequência rápida. Quetamina e etomidato são boas opções. Existe preocupação com etomidato e disfunção adrenal em pacientes críticos. No entanto, não existem evidências que demonstrem que dose única de etomidato cause insuficiência adrenal.

Um estudo de 2001 mostrou que o controle glicêmico rigoroso, em comparação com o tratamento convencional, estava associado a reduções significativas na morbidade e mortalidade em pacientes de UTI pós-cirúrgica. Em um segundo estudo dos mesmos autores, os benefícios da morbidade (mas não a mortalidade) foram mostrados em um ambiente de UTI. No entanto, um grande estudo multicêntrico (NICE-SUGAR) não replicou esses resultados e destacou o potencial de dano devido a episódios de hipoglicemia no grupo controle glicêmico rígido. A nossa recomendação é manter glicemia sérica < 180 mg/dL, se necessário com insulina de ação rápida, o que é compatível com as recomendações da maior parte da literatura.

Em pacientes em ventilação mecânica, realiza-se ventilação protetora. Os parâmetros são especificados na Tabela 14.

Profilaxia de úlcera de estresse em pacientes em ventilação mecânica > 48 horas, coagulopatia ou choque. Opções incluem: ranitidina 50 mg EV 8/8 horas ou omeprazol 40 mg EV 1 vez ao dia.

Profilaxia de trombose venosa profunda (TVP) em pacientes com disfunção orgânica: enoxaparina 40 mg SC 1 x/dia ou heparina 5.000 U SC 3 x/dia.

TABELA 14 Parâmetros de ventilação mecânica no choque séptico

▪ Volume corrente = 6 mL/kg de peso
▪ Pressão de platô < 30 cmH_2O
▪ Estratégia com maiores valores de PEEP se hipoxemia refratária
▪ Considerar manobras de recrutamento alveolar com cautela

PEEP: pressão positiva expiratória final.

Em pacientes não respondedores, deve ser feita a reavaliação de hipótese diagnóstica e plano terapêutico, além de se considerar cuidados paliativos.

SEGUIMENTO

A unidade de internação preferível para pacientes sépticos varia de acordo com as características individuais, assim como a disponibilidade de leitos.

Pacientes com choque séptico ou em insuficiência respiratória com necessidade de vasopressores ou de ventilação mecânica necessitam de internação em UTI. Já pacientes sem choque e que respondem rapidamente a antibioticoterapia podem ser transferidos com segurança para leito de internação. Pacientes limítrofes devem ter avaliação cuidadosa e o limiar para escolha de UTI deve ser baixo.

Valley et al. (2015) compararam pacientes maiores de 65 anos internados por pneumonia em leitos de UTI ou não UTI. Quando ajustados para a gravidade, a admissão em UTI foi associada com menor mortalidade em 30 dias (14,8% vs. 20,5%) sem diferenças significativas nos gastos do *Medicare*.

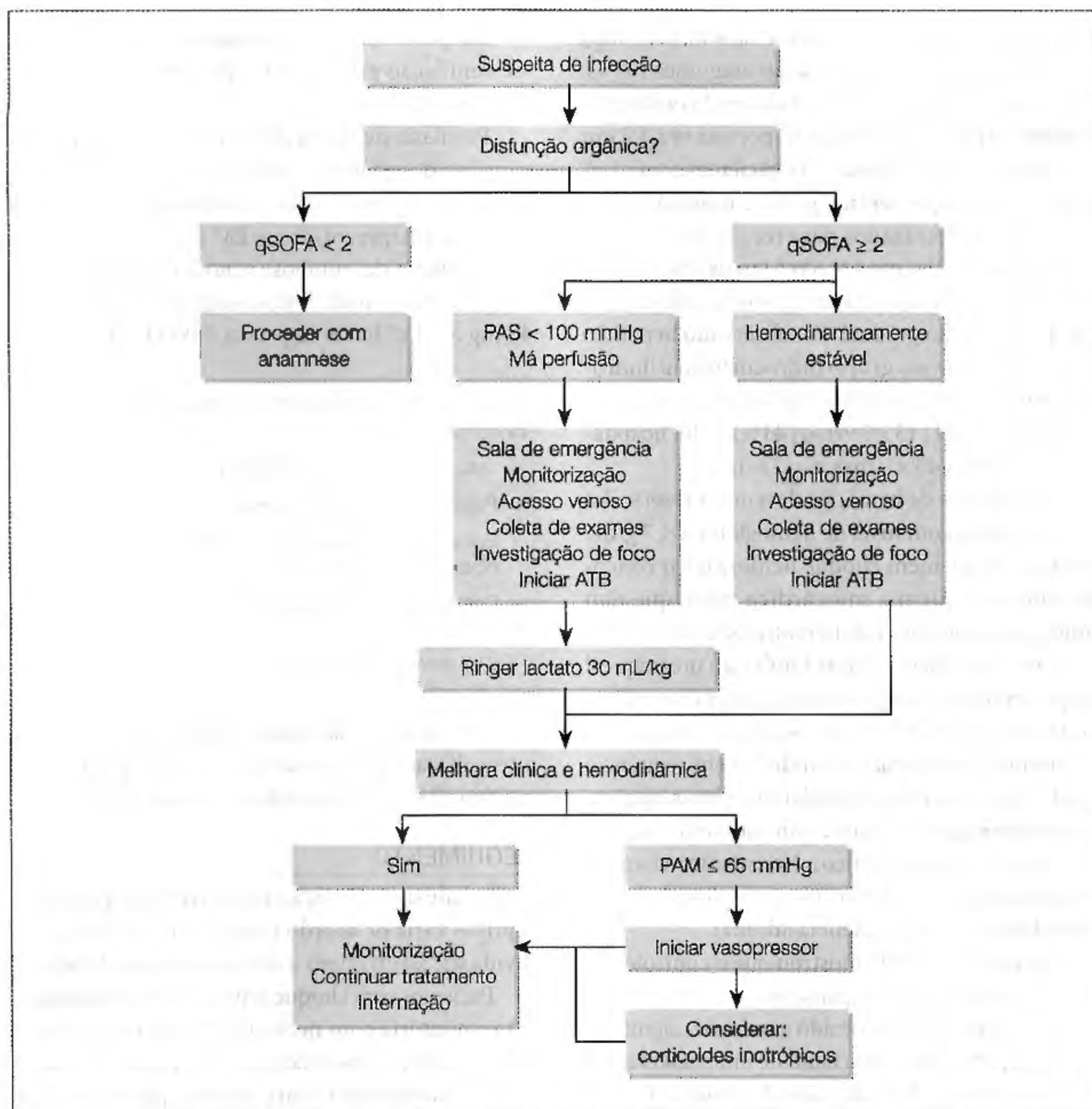


FIGURA 1 Algoritmo para o manejo da sepse.
ATB: antibioticoterapia; PAS: pressão arterial sistêmica; qSOFA: quick SOFA.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Albright CM, Has P, Rouse DJ, Hughes BL. Internal validation of the sepsis in obstetrics score to identify risk of morbidity from sepsis in pregnancy. Obstet Gynecol. 2017;130:747.
2. Andrews B, Semler MW, Muchemwa L, et al. Effect of an early resuscitation protocol on in-hospital mortality among adults with sepsis and hypotension: a randomized clinical trial. JAMA. 2017;318:1233.
3. Angus DC, Barnato AE, Bell D, et al. A systematic review and meta-analysis of early goal-directed therapy for septic shock: the ARISE, ProCESS and ProMISe Investigators. Intensive Care Med. 2015;41:1549.
4. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, et al. Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock. N Engl J Med. 2018;378:809.
5. ARISE Investigators, ANZICS Clinical Trials Group, Peake SL, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. N Engl J Med. 2014;371:1496.
6. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhode A. Sepsis and septic shock. Lancet. 2018 published online. 21 june 2018. S0140-6736(18):30696-2.
7. Haydar S, Spanier M, Weems P, et al. Comparison of QSOFA score and SIRS criteria as screening mechanisms for emergency department sepsis. Am J Emerg Med. 2017;35:1730.

8. Haydar S, Spanier M, Weems P, et al. Comparison of QSOFA score and SIRS criteria as screening mechanisms for emergency department sepsis. Am J Emerg Med. 2017;35:1730.
9. Liu VX, Fielding-Singh V, Greene JD, et al. The timing of early antibiotics and hospital mortality in sepsis. Am J Respir Crit Care Med. 2017;196:856.
10. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. N Engl J Med. 2015;372:1301.
11. Nguyen HB, Lu S, Possagnoli I, Stokes P. Comparative effectiveness of second vasoactive agents in septic shock refractory to norepinephrine. J Intensive Care Med. 2017;32:451.
12. PRISM Investigators. Early, goal-directed therapy for septic shock – a patient-level meta-analysis. N Engl J Med. 2017.
13. ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. N Engl J Med. 2014;370:1683.
14. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315:801.
15. Valley TS, Sjoding MW, Ryan AM, et al. Association of intensive care unit admission with mortality among older patients with pneumonia. JAMA. 2015;314:1272.
16. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, et al. Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock. N Engl J Med. 2018;378:797.
17. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis--related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med. 1996;22:707.

12

Coma e rebaixamento do nível de consciência

Marcelo Calderaro
Adalberto Studart Neto
Getúlio Daré Rabello (*in memoriam*)

Pontos importantes

- Coma é causado por desordens que acometem o sistema reticular ativado no tronco cerebral ou que afetam ambos os hemisférios cerebrais.
- As principais etiologias de rebaixamento do nível de consciência são ocasionadas por doenças ou síndromes clínicas. Dessa forma, anamnese detalhada, exame físico cuidadoso (que inclui exame neurológico básico) e muitas vezes exames complementares básicos conseguem elucidar a causa do coma.
- As encefalopatias difusas geralmente são causadas por doenças clínicas.
- Por sua vez, as encefalopatias focais (quer supra, quer infratentoriais) geralmente são causadas por doenças intracranianas. Vale lembrar que exceções existem dos dois lados.
- As causas mais frequentes de coma no departamento de emergência são reversíveis, mas podem se tornar irreversíveis se não reconhecidas e tratadas de forma ágil e correta.
- Na abordagem inicial do paciente em coma, deve-se lembrar de que o ABCD primário e o secundário são prioritários. Rápida estabilização das funções vitais deve ser seguida de busca e tratamento das causas reversíveis.
- Não se deve esquecer-se da glicemia capilar (dextro) em todos os pacientes comatosos, tão logo eles deem entrada no departamento de emergência.
- Deve-se sempre atentar ao risco de precipitação de uma encefalopatia de Wernicke em pacientes com potencial deficiência de tiamina (etilistas crônicos, indivíduos que se encontram em situação pós-cirurgia bariátrica, portadores de doenças gástricas, indivíduos com vômitos incoercíveis e indivíduos com transtornos alimentares como anorexia nervosa).
- Se não houver uma causa imediatamente reversível para o coma (p. ex., hipoglicemia), proceder à intubação orotraqueal precocemente.
- Após a estabilização inicial e uma sumária avaliação neurológica, o médico que assiste o paciente com alteração de estado de consciência deve estar apto a reconhecer as situações de lesão difusa ou multifocal do sistema nervoso central (SNC) e a presença de encefalopatias focais, quer por lesões supratentoriais, quer por lesões infratentoriais.
- Lesões supratentoriais, embora possam comprometer o nível e o conteúdo de consciência, excepcionalmente levam a coma. Exceção a essa regra são pacientes com lesões com caráter hipertensivo e que gerem herniações (hérnia transtentorial central, lateral ou uncal e hérnia subfalcina). Lesões infratentoriais podem comprometer a consciência por ação direta sobre a formação reticular ativadora ascendente (FRAA) ou por compressão extrínseca às vias de consciência.

INTRODUÇÃO

Define-se consciência como um perfeito conhecimento de si próprio e do ambiente. Estados alterados de consciência são comuns na prática clínica e têm uma grande quantidade de etiologias, sendo, portanto, um diagnóstico sindrômico e não etiológico. No entanto, independentemente da etiologia, a presença de alteração de consciência é sempre indicativa de gravidade, pois traduz uma falência dos mecanismos de manutenção da consciência.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

Dois componentes da consciência devem ser analisados:

- O nível (relacionado ao grau de alerta do indivíduo): depende de projeções para todo o cór-

tex oriundas da formação reticular ativadora ascendente (FRAA), situada na porção posterior da transição pontomesencefálica (Figura 1).

- O conteúdo: relaciona-se basicamente à função do córtex cerebral, as chamadas funções nervosas superiores, sendo afetado por lesões restritas a essas estruturas.

Utilizando-se a tenda do cerebelo como um divisor anatômico, podem-se encontrar alterações de consciência em:

- Coma de causa estrutural (ou encefalopatias focais):
  - Infratentoriais, que acometem diretamente a FRAA (Figura 2A).
  - Supratentoriais (Figura 2B).
- Coma por encefalopatias difusas e/ou multifocais (Figura 3).

Uma observação importante: as encefalopatias difusas geralmente são causadas por doenças clínicas, como transtornos metabólicos e intoxicações agudas. Já nas encefalopatias focais (quer supra, quer infratentoriais), uma doença intracraniana é encontrada na maior parte das vezes. Exceções existem dos dois lados. Meningites, múltiplas metástases cerebrais, hemorragia subaracnóidea e hipertensão intracraniana podem levar a um quadro de encefalopatias difusas, ao passo que hipoglicemia e encefalopatias hepática e urêmica podem apresentar-se com sinais localizatórios, simulando uma encefalopatia focal (Tabela 1).

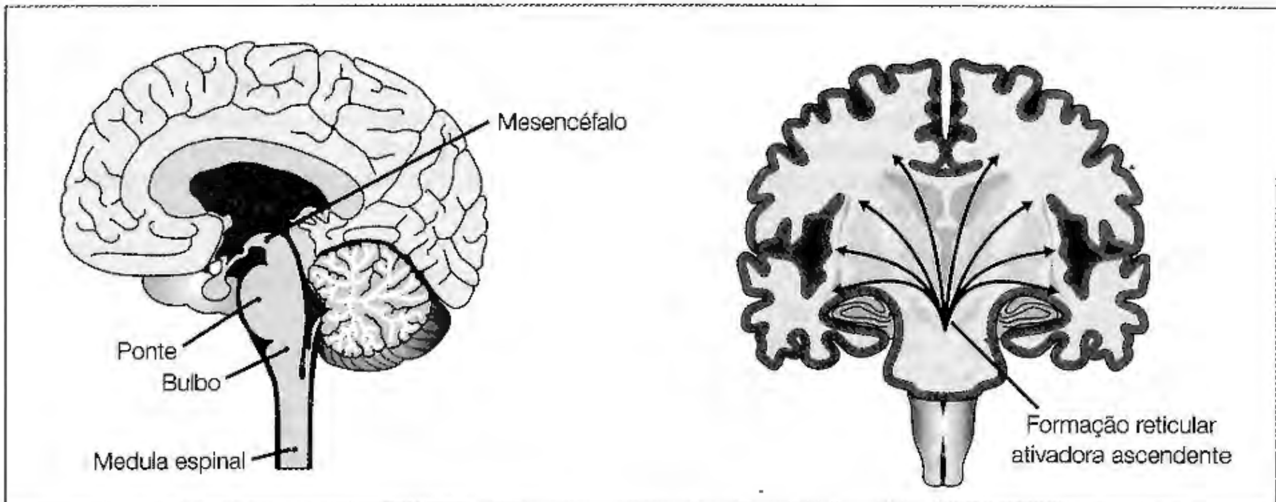


FIGURA 1 Bases anatômicas da vigília.

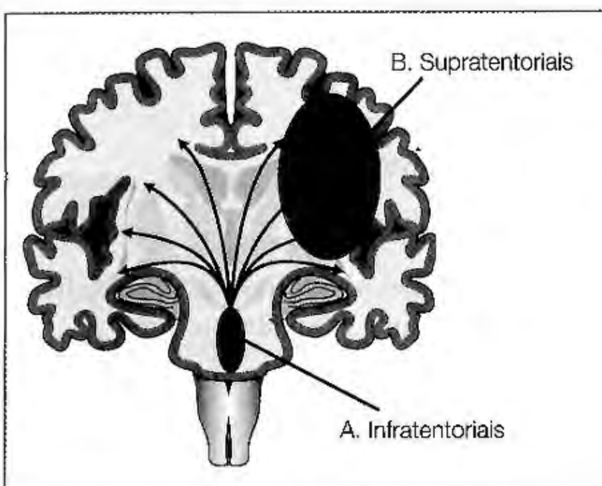


FIGURA 2 Lesões focais. Exemplos: tumores, hemorragia intraparenquimatosa, hematoma subdural ou epidural e abscesso cerebral, entre outros.

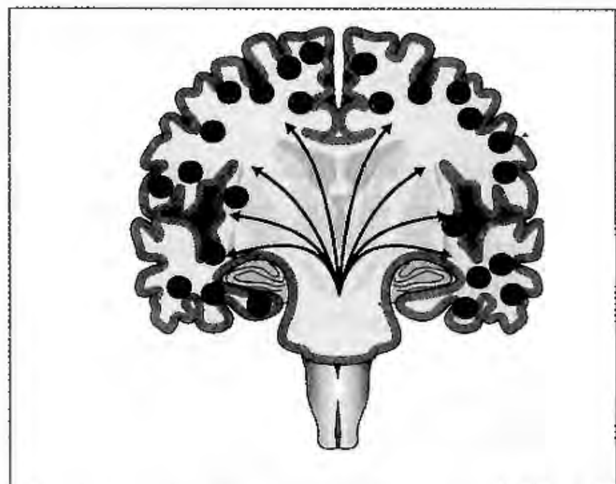


FIGURA 3 Lesão difusa ou multifocal. Exemplos: hipoglicemia, hipoxemia, hiponatremia, uremia, intoxicação aguda, hemorragia subaracnóidea, meningite e estado epiléptico, entre outros.

TABELA 1 Causas de rebaixamento do nível de consciência e coma

Grupos ou condições	Etiologias	
1. Trauma cranioencefálico	■ Lesão penetrante ■ Contusão cerebral e/ou hemorragia intracerebral e/ou hemorragia subaracnóidea	■ Hematoma epidural e/ou hematoma subdural ■ Lesão axonal difusa com edema cerebral
2. Vasculares ou estruturais	■ AVC isquêmico: de tronco, cerebelo ou hemisférico ■ AVC hemorrágico: de tronco, cerebelo ou supratentorial extenso ■ Hemorragia subaracnóidea ■ Hematoma subdural ou epidural espontâneo (sem trauma conhecido)	■ Hidrocefalia aguda ■ Trombose de seio venoso cerebral (trombose venosa central) ■ Tumores supratentoriais com desvio de linha média ■ Tumores de fossa posterior
3. Infecções	■ Sepse e choque séptico ■ Meningites ■ Encefalites ■ Abscessos cerebrais ou empiema	■ Malária cerebral ■ Infecções com acometimento de tronco cerebral ■ Trombose séptica de seio venoso cerebral
4. Epiléptica	■ Estado epiléptico clássico (convulsivo)	■ Estado epiléptico não convulsivo
5. Metabólicas, endócrinas ou sistêmicas	■ Choque de qualquer etiologia ■ Hipoglicemia ou hiperglicemia ■ Hipoxemia e/ou hipercapnia ■ Uremia ■ Hipercalcemia ■ Hiponatremia ou hipernatremia ■ Insuficiência adrenal aguda (crise addisoniana)	■ Apoplexia hipofisária ■ Formas graves de hipotireoidismo ou hipertireoidismo ■ Encefalopatia hepática ■ Encefalopatia hipertensiva ■ Eclâmpsia ■ Púrpura trombocitopênica trombótica ■ Porfiria
6. Intoxicações agudas	■ Álcoois tóxicos: metanol, etilenoglicol e paraldeído ■ Anticolinérgicos ■ Anticonvulsivantes ■ Antidepressivoa tricíclicos, serotoninérgicos ou inibidores da MAO ■ Anti-histamínicos ■ Antipsicóticos ■ Benzodiazepínicos, barbitúricos e drogas sedativas	■ Cianeto ■ Cocaína, anfetaminas e derivados ■ Etanol ■ Lítio ■ LSD ■ Monóxido de carbono ■ Opioides: morfina, heroína ■ Organofosforados e carbamatos ■ Salicilatos ■ Teofilina e aminofilina
7. Outras	■ Vasculites do SNC ■ Encefalomielite disseminada aguda	■ Hipotermia ■ Síndromes hipertérmicas

AVC: acidente vascular cerebral; LSD: dietilamida do ácido lisérgico; MAO: monoamina oxidase; SNC: sistema nervoso central.

As situações neurológicas em que são observadas alterações dos estados de consciência são:

- Alterações de nível de consciência:
  - Coma.
  - Estado vegetativo persistente.
  - Estado mínimo de consciência.
  - Estados confusionais agudos.
  - Morte encefálica.
- Falsas alterações de nível de consciência:
  - Retirada psíquica.
  - Estado deseferentado ou *locked-in syndrome*.
  - Catatonia.

ACHADOS CLÍNICOS

Exame inicial

Sinais de trauma

A inspeção do crânio pode mostrar sinais de fratura da base de crânio, que podem incluir:

- Equimose periorbital.
- Edema e descoloramento da mastoide atrás da orelha.
- Hemotímpano.
- Perda de liquor cefalorraquidiano pelo nariz (rinorreia) ou ouvido (otorreia). A rinorreia causada por perda de liquor pode ser confir-

mada pela presença de β-2 transferrina (ausente nas outras causas de rinorreia, como, por exemplo, na rinite alérgica).

- A palpação do crânio pode mostrar tecidos edemaciados ou mesmo depressão do crânio por fraturas.

Pressão arterial

Pode estar normal, baixa ou alta (p. ex., acidente vascular cerebral hemorrágico). Às vezes, pode haver dúvida se uma pressão arterial (PA) elevada é a causa (encefalopatia hipertensiva) ou consequência do coma (hipertensão intracraniana). Na encefalopatia hipertensiva, habitualmente, o paciente tem hipertensão de longa data e frequentemente se apresenta com valores pressóricos acima de 250 × 150 mmHg. Entretanto, nos casos de evolução mais aguda (p. ex., na lesão renal aguda, eclâmpsia etc.), os valores pressóricos não costumam ser tão altos, dificultando a diferenciação. Níveis elevados de PA são sugestivos de causa neurológica do rebaixamento do nível de consciência.

Temperatura

O paciente comatoso pode apresentar temperatura normal, baixa ou alta.

- Coma com hipotermia: pode ocorrer nas intoxicações agudas (etanol, drogas sedativas, hipoglicemia, encefalopatia hepática e mixedema).
- Coma com hipertermia: infecções, estado epiléptico, hipertermia maligna, intermação (*heat stroke*), hemorragia pontina, lesões hipotalâmicas e intoxicações agudas (p. ex., anticolinérgicos).

Exame neurológico

Após a estabilização clínica do paciente (Tabela 2), deve-se fazer uma avaliação neurológica com a finalidade de checar em qual subgrupo clínico descrito ele se enquadra, pois esse é o primeiro passo para estabelecer um diagnóstico etiológico. O exame neurológico do paciente com alteração de consciência deve ser rápido e objetivo, levando a respostas imediatas quanto à necessidade ou não de investigação e quanto à conduta a ser tomada (Figura 8). Para fins práticos, esse exame neurológico pode ser dividido em:

1. Nível de consciência.
2. Pupilas e fundo de olho.
3. Motricidade ocular extrínseca.
4. Padrão respiratório.
5. Padrão motor.
6. Escala FOUR (*Full Outline of UnResponsiveness Score*).

TABELA 2 Estabilização inicial do paciente com rebaixamento agudo do nível de consciência

▪ ABCD primário e secundário são prioritários; garantir a patência das vias aéreas, oxigenação edequada e estabilidade hemodinâmica é fundamental
▪ Realizar a glicemia imediatamente: 100 mL IV de G50% se hipoglicemia + tiamina IV (300 mg), se indicada
▪ Administração de tiamina mesmo se normoglicêmico, nas seguintes situações: etilistas crônicos, desnutridos, indivíduos com dieta parenteral, indivíduos pós-cirurgia bariátrica, portadores de doenças gástricas, indivíduos com vômitos incoercíveis (incluindo hiperêmese gravídica), indivíduos com transtornos alimentares como anorexia nervosa
▪ MOV: monitorização (PA não invasiva, oxímetro, cardioscópio), oxigênio e acesso venoso com coleta de exames laboratoriais; realizar exames POC na sala de emergência
▪ Considere administrar naloxona (opioide) ou flumazenil (benzodiazepínico), se indício de intoxicação
▪ IOT de rápida sequência se não houver uma causa reversível para o coma (p. ex., hipoglicemia, intoxicação por opioide ou benzodiazepínico, estado pós-ictal etc.)
▪ Iniciar medidas clínicas imediatamente se achados de hipertensão intracraniana (anisocoria, papiledema e ultrassom POC com nervo óptico > 5 mm etc.)
▪ Se história compatível com meningite, prescrever corticoide e antibióticos imediatamente (não esperar pela TC ou punção lombar)
▪ Se trauma ou achados clínicos sugestivos de doença vascular ou estrutural, realizar TC imediatamente após a estabilização clínica (p. ex., intubação, volume etc.)
▪ Se crises epilépticas precedendo o rebaixamento do nível de consciência ou presença de movimentos involuntários (mesmo que sutis), suspeitar de estado de mal não convulsivo e considerar a prescrição de fenitoína endovenosa

G: glicose; IOT: intubação orotraqueal; PA: pressão arterial; POC: *point of care*; TC: tomografia computadorizada.

Nível de consciência

A situação que caracteristicamente traduz uma falência dos mecanismos de manutenção da consciência é o coma. Essa situação pode ser definida como o estado em que o indivíduo não demonstra conhecimento de si próprio e do ambiente, com ausência

ou extrema diminuição do alerta comportamental (nível de consciência), permanecendo não responsivo aos estímulos internos e externos e com os olhos fechados. Sua causa é lesão ou disfunção da FRAA, do córtex cerebral difusamente ou de ambos.

Nota-se que, embora lesões isoladas focais supratentoriais possam comprometer o nível de consciência, elas são insuficientes para levar ao coma, a menos que levem à compressão de estruturas no hemisfério contralateral ou no compartimento infratentorial, como ocorre, respectivamente, nas hérnias subfalcinas e transtentoriais.

Também é importante ressaltar que o estado de coma pressupõe olhos fechados, pois, quando se recupera a abertura ocular e a vigília sem recuperar a perceptividade, caracteriza-se o chamado estado vegetativo persistente.

Escala de coma de Glasgow

Classicamente, avalia-se a consciência através da aplicação da escala de coma de Glasgow. Essa escala avalia três parâmetros de resposta: abertura ocular, resposta verbal e resposta motora (Tabela 3).

Algumas observações são importantes:

- A escala de Glasgow mede uma resposta (uma eferência) a um estímulo e é uma evidência indireta da consciência. Situações que comprometem a resposta motora podem gerar escores falsamente baixos na escala. Isso pode ocorrer em pacientes que tenham recebido bloqueadores neuromusculares, que tenham doenças neuromusculares ou que estejam em uma situação conhecida como síndrome do cativeiro, estado deseferentado ou locked-in syndrome. Pacientes com lesão da porção ventral da ponte, geralmente aguda, podem ficar em dramática situação na qual não se movimentam, por lesão de fibras motoras provenientes do córtex (também não movimentando lábios e língua, pelo acometimento das fibras que se dirigem aos núcleos de nervos cranianos), porém permanecem conscientes, já que a porção dorsal da ponte, onde se situa a FRAA, permanece íntegra. Eles apresentam também déficit dos movimentos horizontais do olhar, apenas conseguindo elevar e abaixar os olhos. A comunicação com esses pacientes é possível, estabelecendo-se um código de letras pelo movimento dos olhos.
- A escala foi elaborada inicialmente para a avaliação aguda de pacientes com trauma de crânio, tendo validação científica para gravidade e prognóstico para esse fim. Em virtude da facilidade de sua utilização, é comumente aplicada em diversas outras situações, como acidente vascular cerebral (AVC). Deve-se entender, porém, que se privilegia nessa escala a resposta verbal como parâmetro de consciência. Isso pode ser problemático em indivíduos com le-

TABELA 3 Escala de coma de Glasgow*

Parâmetro	Resposta observada	Escore
Abertura ocular	Abertura espontânea	4
	Estímulos verbais	3
	Estímulos dolorosos	2
	Ausente	1
Melhor resposta verbal	Orientado	5
	Confuso	4
	Palavras inapropriadas	3
	Sons ininteligíveis	2
	Ausente	1
Melhor resposta motora	Obedece a comandos verbais	6
	Localiza estímulos	5
	Retirada inespecífica	4
	Padrão flexor	3
	Padrão extensor	2
	Ausente	1

* Escore total: 3 a 15.

sões agudas que acometam a linguagem, que podem obter escore falsamente baixo, sem estar com rebaixamento do nível de consciência propriamente dito.

- Por definição, o coma pressupõe paciente com olhos fechados. Existe uma situação, contudo, em que o paciente está absolutamente inconsciente e tem olhos abertos. Isso pode ocorrer por lesões pontinas extensas que levam à disfunção da FRAA (portanto, rebaixamento de consciência) e também por lesão dos núcleos do nervo facial, resultando em olhos abertos e ausência de mímica de face e de piscamento. Os olhos, portanto, ficam abertos por uma incapacidade anatômica de fechá-los. A pontuação na escala de coma de Glasgow nessa situação estará falsamente alta (em razão de pontos obtidos com a abertura ocular).
- A congruência interexaminador na escala de coma de Glasgow é de cerca de 70 a 80%. Isso se deve basicamente a problemas na pontuação da melhor resposta motora. Faz-se grande confusão entre a resposta de retirada inespecífica (quatro pontos na escala) e as de hipertonia patológica em decorticação (três pontos) e descerebração (dois pontos).
- Recentemente, foi proposta uma modificação da escala de coma de Glasgow, incluindo o exame das pupilas (ECG-P), pois alterações pupilares são indicativas de gravidade em coma de causa estrutural. Calcula-se a pontuação da ECG-P subtraindo-se o escore de reatividade pupilar (ERP) da escala de Glasgow (ECG-P = ECG – ERP). As pontuações do escore de reatividade pupilar são: 2 (quando ambas as pupilas são arreativas), 1 (no caso de apenas uma pupila reativa) ou 0 (se as duas pupilas são reativas). Assim, escore total da ECG-P pode variar de 1 a 15.

Pupilas e fundo de olho

O fundo de olho pode mostrar evidências de doenças clínicas, como diabetes e hipertensão; podemos ter inferências da pressão intracraniana, além de doenças oftalmológicas que possam sugerir a etiologia da alteração de consciência, como achados compatíveis com retinite por citomegalovírus.

Algumas dicas são importantes na avaliação dos diversos tipos patológicos de pupilas:

- Via simpática: o primeiro neurônio da via simpática se origina no hipotálamo (diencéfalo) e se dirige caudalmente passando por todo o tronco encefálico (mesencéfalo, ponte e bulbo), avançando pela medula cervical e fazendo a primeira sinapse da via na coluna intermédia lateral da medula cervicotorácica. De lá parte o segundo neurônio, que forma o plexo simpático paravertebral e faz sinapse no gânglio cervical superior. O terceiro neurônio da via envolve a carótida, com quem retorna para dentro do crânio e parte em direção à órbita com o primeiro ramo do nervo trigêmeo.
- Anatomia do reflexo fotomotor: o estímulo visual é captado pelo II nervo (óptico) e conduzido ao córtex occipital. Algumas fibras, contudo, não fazem sinapse no corpo geniculado lateral (primeira sinapse da via visual) e seguem em direção ao mesencéfalo, onde fazem sinapse nos chamados núcleos pré-tectais, localizados na altura dos colículos superiores no tecto mesencefálico. Desses núcleos partem interneurônios que ipsi e contralateralmente vão fazer sinapse no núcleo parassimpático do nervo oculomotor, o chamado núcleo de Edinger-Westphal. O cruzamento da linha média realizado pelos axônios desses interneurônios para alcançar o núcleo de Edinger-Westphal contralateral forma a comissura posterior, que é o substrato anatômico para termos reação pupilar de miose contralateral ao olho estimulado pela luz (reflexo fotomotor consensual). Do núcleo de Edinger-Westphal partem fibras que compõem o III nervo craniano junto com as fibras envolvidas na motricidade ocular extrínseca. As fibras parassimpáticas atingem então os gânglios ciliares, de onde partem fibras em direção à pupila. Assim, o chamado reflexo fotomotor tem uma via aferente (II nervo craniano), uma integração (mesencefálica) e uma via eferente (III nervo craniano). A integridade desse reflexo denota integridade das estruturas anatômicas que o compõem. É importante lembrar que, em uma análise do III nervo craniano, as fibras parassimpáticas são mais externas e, portanto, mais suscetíveis à compressão extrínseca que as fibras da motricidade ocular extrínseca, que, nessa situação, costumam ser afetadas posteriormente.

Na semiologia das pupilas, observa-se o diâmetro das pupilas (medindo-o em milímetros) e veri-

fica-se sua simetria ou assimetria (iso e anisocoria), assim como os reflexos fotomotor direto e consensual. Como as vias simpática e parassimpática têm um longo trajeto através do sistema nervoso central (SNC) e periférico (SNP), no coma, em que há disfunções em vários pontos, pode-se verificar o aparecimento de diversos tipos de pupilas, que têm forte significado localizatório. Outro reflexo que pode ser testado é o reflexo cilioespinal, que consiste em provocar uma miose em resposta a um estímulo doloroso na face ou no pescoço. A aferência é o nervo trigêmeo ou uma raiz cervical, o centro de integração é no bulbo dorsolateral e a eferência são as fibras simpáticas descendentes. A resposta esperada é uma dilatação pupilar de 1 a 2 mm bilateralmente, sendo útil para se avaliar a integridade da porção inferior do tronco quando há acometimento do mesencéfalo. Um dado importante é que o reflexo fotomotor é extremamente resistente aos insultos metabólicos e difusos ao SNC. A alteração das pupilas é forte indício de lesão estrutural. Fazem exceção algumas situações:

- Intoxicação por atropina: pupilas dilatadas e sem reflexo fotomotor.
- Intoxicação por opiáceos: pupilas intensamente mióticas com reflexo fotomotor presente.
- Intoxicação barbitúrica grave: pupilas fixas.
- Hipotermia: pode transcorrer com pupilas fixas.
- Encefalopatia anóxica: pupilas midriáticas e fixas.

Assim, dependendo do nível anatômico da lesão que está levando ao rebaixamento do nível de consciência, podemos encontrar diferentes tipos de pupilas. Nas encefalopatias difusas ou multifocais, as pupilas em geral são normais, salvo as exceções discriminadas anteriormente. Lesões acometendo o diencéfalo ou a ponte comprometem a via simpática preservando a parassimpática (que se integra no mesencéfalo) e, portanto, levam à miose com reflexo fotomotor preservado. Lesões mesencefálicas comprometem tanto o sistema nervoso simpático quanto o parassimpático, e geralmente levam a pupilas médias e fixas.

Principais tipos de pupila

1. Pupilas mióticas com reflexo fotomotor presente: esse tipo de pupila é encontrado em duas situações:
   - Encefalopatia metabólica.
   - Disfunção diencefálica bilateral, na qual hipofunção simpática leva a predomínio parassimpático.

   É impossível, pelo exame das pupilas, diferenciar as duas situações, necessitando-se análises complementares para tanto. Nas encefalopatias metabólicas, até em estágios profundos do coma, são mantidas as reações pupilares, o que não ocorre nos danos estruturais ao SNC. Esse tipo de pupila pode ocorrer também no idoso e no sono normal.
2. Pupila da síndrome de Claude-Bernard-Horner: existe anisocoria à custa de miose ipsilateral à lesão da via simpática (em qualquer ponto, desde hipotálamo até medula cervical baixa e mesmo perifericamente). O reflexo fotomotor é preservado. Deve ser observado que algumas pessoas podem ter constitucionalmente anisocoria.
3. Pupilas médias e fixas: são pupilas de 4-5 mm de diâmetro, com reflexo fotomotor comprometido. Ocorrem em lesões da porção ventral do mesencéfalo, comprometendo tanto o simpático como o parassimpático. Costuma ser o padrão pupilar observado em pacientes com morte encefálica.
4. Pupila tectal: são pupilas levemente dilatadas (5-6 mm de diâmetro), com reflexo fotomotor negativo, porém apresentando flutuações em seu diâmetro (*hippus*) e dilatando-se na pesquisa do reflexo cilioespinal (dilatação das pupilas aos estímulos dolorosos). Esse padrão pupilar ocorre em lesões da região do tecto mesencefálico.
5. Pupilas pontinas: são pupilas extremamente mióticas, que retêm o reflexo fotomotor (embora possa haver necessidade de lente de aumento para sua observação). Esse tipo é encontrado quando há lesões na ponte (geralmente hemorragia pontina).
6. Pupila uncal ou do III nervo craniano (oculomotor): pupila extremamente midriática com reflexo fotomotor negativo (Figura 5). É chamada uncal, pois geralmente ocorre na herniação transtentorial lateral, quando o uncus do lobo temporal, insinuando-se entre a tenda do cerebelo e o mesencéfalo, encontra como primeira estrutura o nervo oculomotor. Pupilas dilatadas bilateralmente indicam herniação bilateral ou encefalopatia anóxica.

Outra situação importante é o aneurisma da artéria comunicante posterior. Pacientes com quadro clínico compatível com hemorragia subaracnóidea e paralisia do III nervo craniano, com comprometimento de sua porção parassimpática, geralmente albergam aneurismas dessa artéria. Isso ocorre em razão da proximidade anatômica entre as duas estruturas.

O achado de anisocoria, com reflexo fotomotor negativo, na ausência de alteração motora contralateral ou transtorno de consciência, deve ter como diagnóstico diferencial a possibilidade do uso de midriático ou doença ocular, como uveíte ou trauma oftalmológico.

Os principais tipos de pupila estão resumidos na Figura 4.

Motricidade ocular extrínseca (MOE)

Os nervos cranianos envolvidos na motricidade ocular são o III, o IV e o VI (Figura 6). Será abordada aqui em maiores detalhes a motricidade ocular extrínseca horizontal, realizada pelos nervos III (oculomotor) e VI (abducente). Os núcleos do III e VI nervos cranianos estão localizados respectivamente no mesencéfalo e na ponte e são integrados por fibras do chamado fascículo longitudinal medial. A análise adequada da motricidade ocular extrínseca horizontal é fundamental em casos de alteração do estado de consciência, pois, como sua integração se dá no mesmo sítio anatômico em que se localiza a FRAA, inferências na integridade dessa estrutura podem ser feitas. Pode-se mesmo propor um diag-

1	RFM positivo bilateralmente	Pupila diencefálica Pupila metabólica
2	RFM positivo bilateralmente	Horner
3	RFM negativo bilateralmente	Pupila mesencefálica
4	RFM negativo bilateralmente (Hippus)	Pupila tectal
5	RFM positivo bilateralmente	Pupila pontina

FIGURA 4 Principais tipos de pupila encontrados no paciente em coma. RFM: reflexo fotomotor.

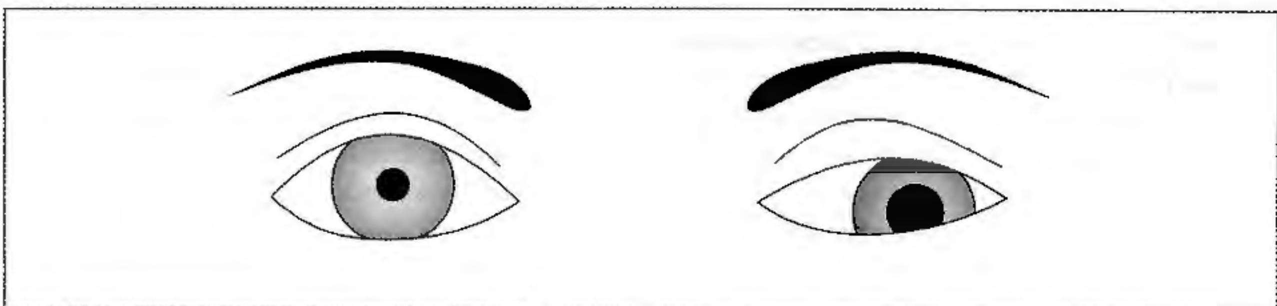


FIGURA 5 Pupila uncal ou do III nervo craniano.

nóstico diferencial da alteração de consciência com base nos achados de motricidade ocular.

A "maquinaria anatômica" necessária para a realização do movimento conjugado horizontal dos olhos está toda presente no tronco encefálico, integrando ponte e mesencéfalo. Assim, para ser realizado um movimento conjugado dos olhos para a esquerda ou para a direita basta que essa via anatômica seja ativada.

Do núcleo do VI nervo craniano (na ponte) partem fibras que vão compor o nervo abducente, responsável pela abdução do olho ipsilateral. Além disso, partem desse mesmo núcleo fibras que cruzam a linha média e fletem-se cranialmente em direção ao subnúcleo para o reto medial (do III nervo). Nota-se, portanto, que basta o núcleo do VI nervo ser estimulado para que toda a via do olhar conjugado seja ativada.

Diversas estruturas têm aferência sobre essa via, o que, em outras palavras, implica que o movimento horizontal dos olhos pode ser obtido de diversas maneiras, gerando diferentes tipos de movimento que podem ser experimentados.

Existem duas formas de realizar o movimento conjugado horizontal dos olhos de forma voluntária. A primeira é seguir um objeto em movimento sem mover a cabeça. Nessa situação, a ordem para o movimento parte do córtex parieto-occipital, gerando o chamado movimento de seguimento. A segunda forma é gerar voluntariamente um movimento ocular para o lado, independente de qualquer estímulo visual. Esse movimento é chamado de sacada (ou movimento sacádico) e se origina no córtex pré-frontal (área 8 de Brodmann). Nesse caso, a ordem que parte da área 8 de Brodmann passa pelo centro do olhar conjugado horizontal, situado junto ao núcleo do VI nervo, chamado de FRPP (formação reticular paramediana pontina). Para gerar uma sacada para a esquerda, a FRPP desse lado é estimulada pela área 8 de Brodmann direita.

Nota-se, assim, que lesões que comprometam a via até o FRPP (inclusive) geram desvios conjugados do olhar horizontal, ao passo que lesões desse ponto em diante (vias intratronco ou nervos cranianos) geram olhar desconjugado.

Existem duas síndromes relacionadas à lesão associada da via piramidal (e, portanto, hemiparesia contralateral à lesão) e desvios conjugados do olhar horizontal:

- Lesão do FRPP + trato piramidal contíguo: a lesão do FRPP de um lado causa desvio do olhar para o lado oposto da lesão e a lesão piramidal leva à hemiparesia contralateral. Essa é a chamada síndrome de Foville inferior (p. ex., hemiparesia direita com desvio do olhar conjugado para a direita). A presença desses achados ao exame indica encefalopatia focal infratentorial por lesão pontina.
- Lesão da área 8 de Brodmann + trato piramidal contíguo: mais comum que a lesão anterior. Há lesão associada da área 8 de Brodmann (desvio do olhar para o lado da lesão) e lesão piramidal contígua com hemiparesia contralateral (p. ex., hemiparesia direita com desvio do olhar conjugado para a esquerda). Essa síndrome ocorre em lesões focais supratentoriais, geralmente extensas, e é chamada de síndrome de Foville superior.

Pacientes com alteração do estado de consciência não colaborarão, contudo, para a realização desses movimentos voluntários. Devem, então, ser utilizados movimentos reflexos dos olhos.

A análise da MOE é feita em cinco etapas:

1. Observação de movimentos oculares espontâneos, desvios conjugados do olhar ou desalinhamentos oculares.
2. Manobra oculocefálica: classicamente, é denominada de manobra dos olhos de boneca, mas se trata de um termo por vezes impreciso e confundidor; por isso, desaconselhamos seu uso. Para executá-la, realizam-se bruscos movimentos da cabeça para o lado direito e esquerdo e posteriormente no sentido de flexão e extensão da cabeça sobre o tronco. Em razão das conexões existentes entre receptores proprioceptivos cervicais e labirínticos e os núcleos do III e VI nervos cranianos, os olhos realizam movimentos em igual direção e velocidade, porém em sentido contrário ao movimento da cabeça. Quando alterados, sugerem lesão do tronco cerebral. Quando existir suspeita de lesão de coluna cervical (notadamente nos traumas), essa manobra não deve ser feita, devido ao risco do agravamento de eventual lesão medular associada.
3. Manobra oculovestibular (provas calóricas): água gelada (50 a 100 mL) é injetada no conduto auditivo externo de um lado e repetido do outro lado após 5 minutos. No indivíduo em

coma, com vias intratronco intactas, isso provoca desvio dos olhos para o lado estimulado. Lembrar que:

- A manobra oculovestibular deve ser realizada após otoscopia (para excluir lesão timpânica).
- O paciente deve ser colocado com a cabeça 30° acima da horizontal.
- Água gelada inibe o labirinto do lado onde foi injetada. Se o sujeito estiver vigil, observa-se um nistagmo com a fase rápida na direção contrária à qual se injetou a água gelada. Caso o indivíduo esteja em coma, não teremos um nistagmo, e sim o desvio tônico e conjugado do olhar ipsilateral à orelha "inibida".
- Água quente estimula o labirinto do lado da injeção. As respostas são opostas à água gelada. Estímulo com água gelada em ambos os ouvidos provoca desvio dos olhos para baixo.
- Estímulo com água quente (44°) em ambos os ouvidos provoca desvio dos olhos para cima.

4. Reflexo corneopalpebral: produz-se um estímulo na córnea; como resposta, há fechamento dos olhos e desvio deles para cima (fenômeno de Bell). Esse reflexo permite que se analise nervo trigêmeo (via aferente), nervo facial (via eferente) e área tectal, que controla os movimentos verticais do olhar.
5. Observação das pálpebras: a pálpebra, em geral, está fechada nos pacientes em coma; como dito anteriormente, coma com olhos abertos sugere lesão aguda de ponte, frequentemente de natureza vascular. A presença de déficit de fechamento de pálpebras pode sugerir lesão do VII nervo craniano. Já a semiptose palpebral sugere lesão simpática e a ptose completa, lesão do III nervo.

Resumidamente, as seguintes possibilidades de resposta da motricidade ocular podem ser encontradas (independentemente de como seja feita a pesquisa):

- Resposta conjugada tônica: integridade de ponte e mesencéfalo.
- Resposta desconjugada (abdução presente e adução ausente): lesão do fascículo longitudinal medial ou III nervo.
- Resposta desconjugada (abdução ausente e adução presente): lesão do nervo abducente.
- Resposta negativa: lesão grave de vias dentro do tronco.
- Resposta horizontal normal e vertical patológica: lesão mesodiencefálica.
- Resposta vertical normal e horizontal patológica: integridade mesencefálica e lesão pontina.

De acordo com a MOE, podem-se delinear dois tipos de coma:

- Movimentos oculares preservados: comprovados por motricidade espontânea e manobra oculovestibular ou oculocefálica. Sugerem integridade da transição pontomesencefálica (região anatomicamente relacionada à motricidade ocular extrínseca). Está presente em lesões focais supratentoriais ou em lesões difusas ou multifocais.
- Movimentos oculares comprometidos: sugerem lesões estruturais infratentoriais (lesões de tronco, sejam primárias ou secundárias), que destroem áreas de controle da MOE, ou causas tóxicas (drogas hipnótico-sedativas, curare, succinilcolina, anestesia geral, difenilhidantoína, primidona). A explicação para o fato de a intoxicação por drogas hipnótico-sedativas alterar, às vezes precocemente, as vias responsáveis pela MOE dentro do tronco é que essas drogas deprimem intensamente essas vias polissinápticas.

Padrão respiratório

Inúmeros fatores, como acidose, doenças pulmonares ou mesmo ansiedade podem influenciar no padrão respiratório sem que se tenha uma lesão neurológica propriamente dita. Assim, na maior parte das vezes, esse é um parâmetro pouco útil na avaliação de coma. Entretanto, consiste em uma etapa fundamental da estabilização clínica do paciente.

Padrão motor

A via motora se estende do giro pré-central até a porção baixa do tronco (bulbo), onde decussa para o lado oposto para atingir a medula cervical. Essa via é frequentemente afetada em lesões estruturais do sistema nervoso central. Por isso, a presença de sinais motores focais sugere doença estrutural, com raras exceções (hipoglicemia, encefalopatia hepática, encefalopatia urêmica). A avaliação do padrão motor deve ser sistematizada:

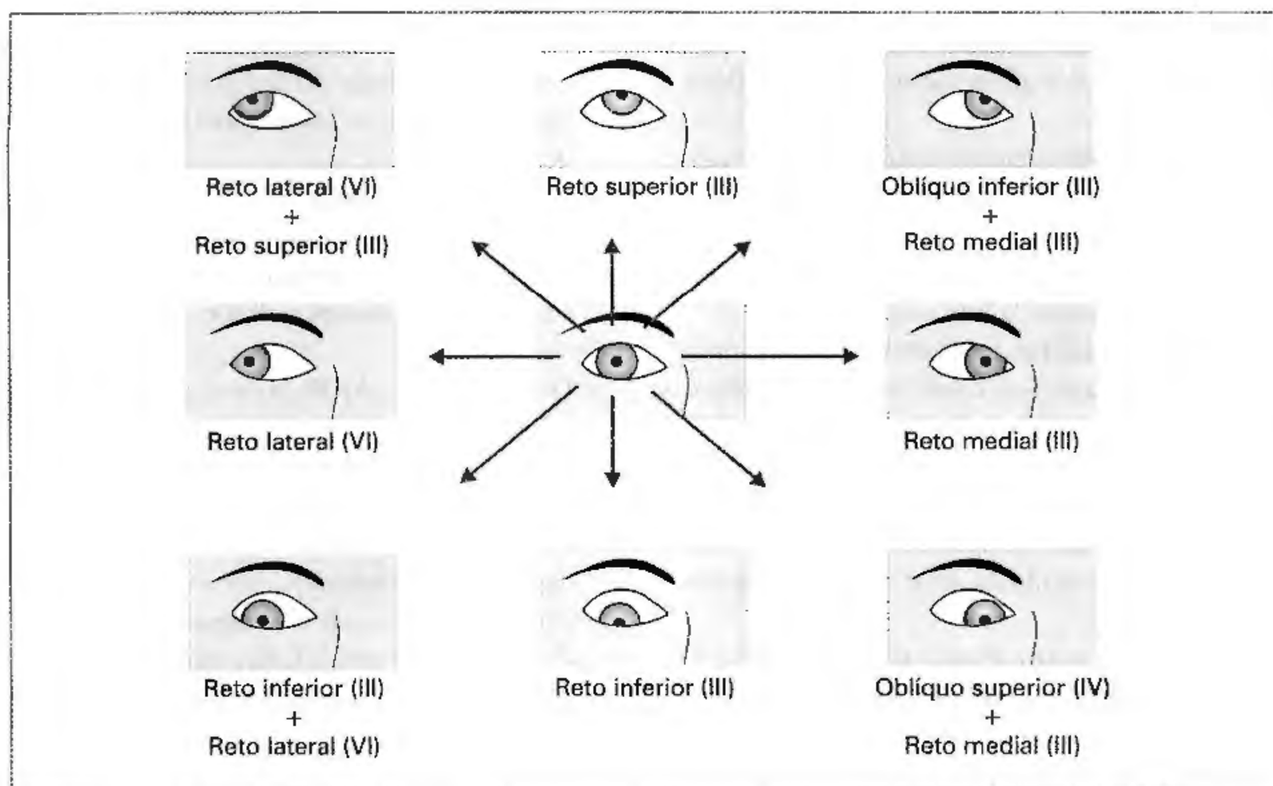


FIGURA 6 Movimentação ocular extrínseca.

1. Observação da movimentação espontânea do paciente.
2. Pesquisa de reflexos: atenção à simetria, analisando a presença de sinais patológicos como sinal de Babinski e reflexo patológico de preensão palmar (*grasp*).
3. Pesquisa do tono muscular: pela movimentação e balanço passivos, com atenção a hipertonia, hipotonia e paratonia (nesse caso, observamos uma resistência à movimentação passiva, que lembra hipertonia plástica, porém cuja semiologia lembra mais resistência voluntária, e que desaparece ao movimentar-se lentamente o membro).
4. Observação dos movimentos apresentados pelo paciente à estimulação dolorosa (leito ungueal, região supraorbitária, osso esterno).

Podemos assim observar vários padrões de comportamento motor, que sugerem níveis diferentes de lesão:

- Hemiparesia com comprometimento facial: sugere envolvimento hemisférico contralateral.
- Hemiparesia com comprometimento facial e paratonia: sugere envolvimento hemisférico contralateral com herniação central incipiente ou afecção frontal predominante.
- Sinergismo postural flexor (decorticação): consiste em uma postura em que ocorre adução, flexão do cotovelo, do punho e dos dedos no membro superior, e hiperextensão, flexão plantar e rotação interna do membro inferior. Esse padrão de resposta motora sugere disfunção em nível supratentorial.
- Sinergismo postural extensor (descerebração): consiste em postura em que ocorre adução, extensão e hiperpronação do membro superior; e extensão e flexão plantar do membro inferior, muitas vezes com opistótono e fechamento de mandíbula. Pode ocorrer com lesões na altura do tronco encefálico alto.
- Resposta extensora anormal no membro superior com flacidez ou resposta flexora fraca no membro inferior: esse padrão de resposta sugere lesão em nível de tegmento pontino.
- Flacidez e ausência de resposta: sugere lesão periférica associada, ou lesão pontina baixa e bulbar.

Escala FOUR (*Full Outline of UnResponsiveness Score*)

A escala de Glasgow foi concebida para avaliar pacientes com lesão cerebral traumática, mas é usada mundialmente em pacientes com todas as formas de coma. Ela perde o valor discriminativo em pa-

cientes intubados e naqueles com pontuação muito baixa na escala, além de não avaliar adequadamente a função do tronco cerebral.

Por esse motivo, uma nova escala denominada FOUR (*Full Outline of UnResponsiveness Score*) foi desenvolvida. O número de trabalhos publicados com ela é crescente, sendo extensamente validada em vários cenários, como em departamentos de emergência, unidades de terapia intensiva e serviços de neurologia e neurocirurgia (Figura 7).

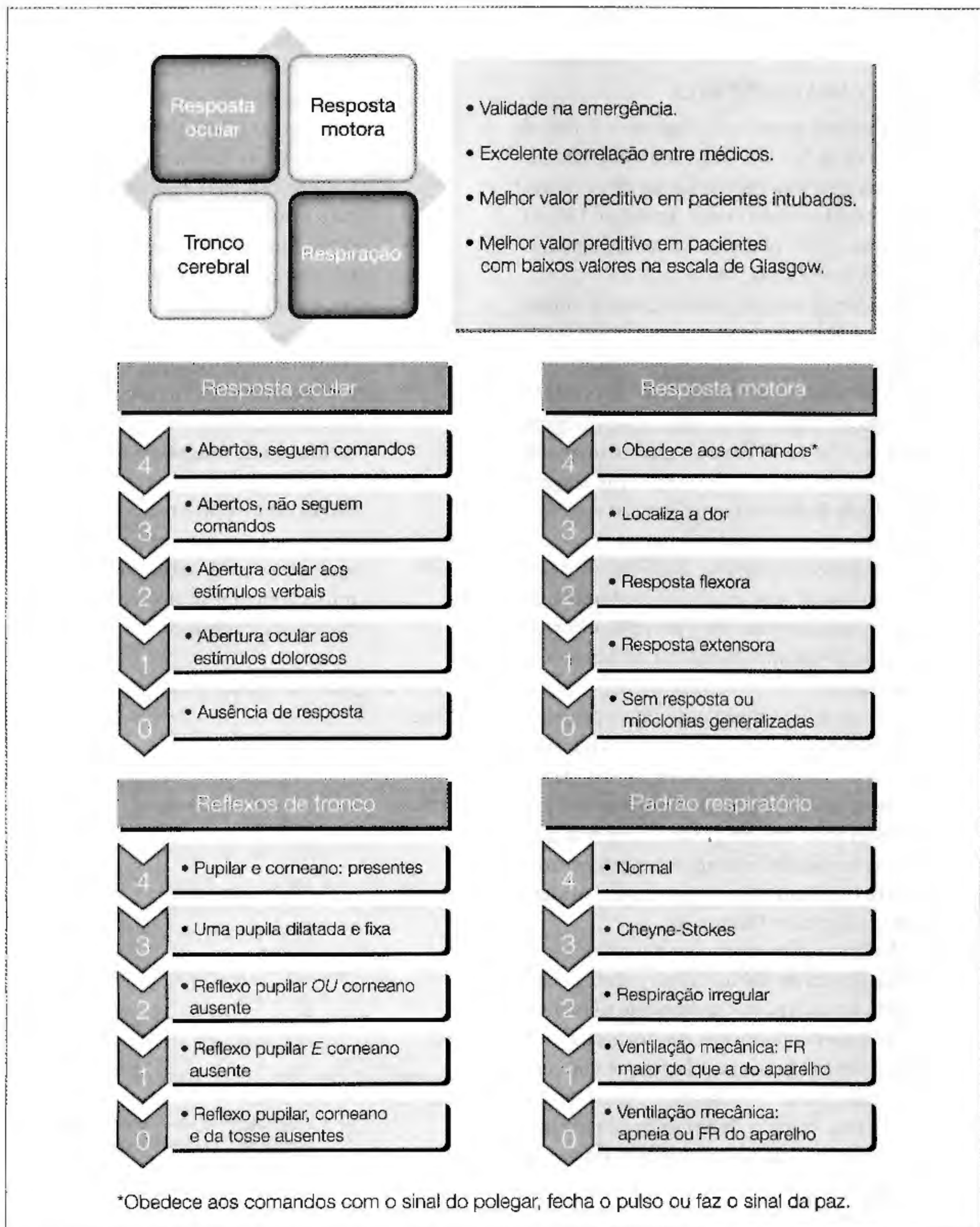


FIGURA 7 Escala FOUR (*Full Outline of UnResponsiveness Score*).
FR: frequência respiratória.

A escala FOUR tem uma excelente concordância entre observadores e, comparada à escala de Glasgow, tem melhor valor preditivo em pacientes intubados e naqueles com pontuação baixa.

É importante ressaltar que, para ambas as escalas, é fundamental e mais útil descrever os resultados para cada elemento que as compõe, e não apenas o valor total da soma dos pontos.

EXAMES COMPLEMENTARES

Assim que um paciente com alteração de nível de consciência chega ao DE, deve-se imediatamente realizar uma glicemia capilar (dextro): se houver hipoglicemia, administrar imediatamente 100 mL, IV, de glicose a 50% concomitantemente à tiamina (300 mg IV), se indicada.

De uma forma simplificada, os exames complementares são divididos em:

1. Exames para causas tóxicas, metabólicas, infecciosas ou sistêmicas: nesse caso, dependerão muito do contexto clínico e dos achados do exame físico. Um perfil básico inclui: hemograma, eletrólitos (inclusive cálcio), gasometria arterial (Tabela 4), função renal, função e enzimas hepáticas, glicemia, coagulograma, exame de urina e eletrocardiografia. Poderão ser necessários: hemoculturas, exames toxicológicos, dosagem de anticonvulsivantes em epilépticos, dosagem de hormônios tireoidianos, hormônios adrenais etc.
2. Exames para investigação de causa primariamente neurológica: na maior parte das vezes, não são as doenças primárias do SNC as responsáveis pela alteração de consciência; é possível, portanto, que em grande parte dos casos não seja necessária uma investigação neurológica extensa. Entretanto, é preciso considerar algumas diretrizes (Figura 8):
   - Pacientes com alterações neurológicas focais devem ser submetidos a exame de imagem intracraniano, geralmente tomografia (TC) e, eventualmente, ressonância. Em geral, déficits focais se relacionam com causas estruturais, justificando a investigação. Todavia, exames de imagem são normais na presença de achados localizatórios em algumas condições clínicas, como:
     - Encefalopatias hepática, urêmica ou hipertensiva.
     - Grave hipoxemia.
     - Alterações acentuadas de glicemia (hipo ou hiperglicemia) ou de sódio (hipo ou hipernatremia).
     - Determinadas intoxicações agudas.
   - Diante de um paciente cujas alterações do exame sugiram uma encefalopatia difusa ou multifocal, a investigação neurológica está indicada nas situações em que:
     - A história clínica ou dados do exame clínico claramente apontam para uma patologia neurológica: trauma de crânio, cefaleia súbita, febre e rigidez de nuca etc.
     - Há rebaixamento de nível de consciência e história de imunodepressão, neoplasias ou coagulopatias; pacientes nessa condição são considerados de alto risco para apresentar patologias intracranianas.
     - Não há uma causa clínica que explique o rebaixamento de consciência ou quando essa causa já foi corrigida sem a normalização do exame neurológico.
     - Há ausência de história clínica: quando não há dados claros relativos à evolução da alteração de consciência, é incorreto apenas inferir etiologias. Deve-se, ao contrário, contemplar todas as possibilidades etiológicas possíveis.

TABELA 4 Gasometria arterial e etiologias do coma

Achados de gasometria	Principais etiologias
Alcalose respiratória	▪ Encefalopatia hepática ▪ Intoxicação por salicilato ▪ Hiperventilação central
Acidose respiratória	▪ Intoxicação aguda por drogas depressoras do SNC, como benzodiazepínicos, barbitúricos ou opioides ▪ Doença pulmonar obstrutiva crônica avançada ▪ Compressão de tronco cerebral com hipoventilação
Acidose metabólica	▪ Cetoacidose diabética ▪ Uremia ▪ Acidose lática de qualquer causa, inclusive por cianeto e encefalopatia de Wernicke ▪ Choque séptico ▪ Intoxicação aguda: metanol, etilenoglicol, paraldeído, salicilato e isoniazida

SNC: sistema nervoso central.

Tomografia e ressonância magnética

A TC de crânio sem contraste é o exame de imagem realizado inicialmente por sua maior disponibilidade e rapidez; se necessário, dependendo dos achados durante o exame ou pela hipótese diagnóstica, pode-se realizá-la com contraste.

A sensibilidade para o diagnóstico etiológico do rebaixamento de consciência varia de acordo com a patologia estudada. No paciente em coma, TC pode diagnosticar hemorragia subaracnóidea, lesões traumáticas, sangramento do SNC, lesões com efeito de massa e hidrocefalia aguda, entre outras.

TC multidetector pode não demonstrar algumas causas tratáveis de coma. As principais condições são:

- Oclusão de artéria basilar: há alterações marcantes de comprometimento de tronco ao exame neurológico; o diagnóstico é feito por imagem vascular: angiografia por tomografia multidetector ou por ressonância magnética.
- Lesão de ponte: cursa com achados de lesão de tronco ao exame físico e pode não ser detectada mesmo pela angiotomografia. O diagnóstico é feito pela ressonância magnética.
- Fase precoce do acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico de tálamo bilateral: também pode não ser detectado pela TC (com ou sem contraste); é uma condição muito rara; TC pode mostrar a lesão após algumas horas do evento ou ela pode aparecer na ressonância.
- Trombose de seio venoso cerebral (trombose venosa central): deve ser suspeitada nos pacientes com cefaleia aguda, especialmente com déficits neurológicos não relacionados a um território arterial. Mulheres grávidas e no pós-parto têm particularmente maior risco (Tabela 5).
- Apoplexia hipofisária: hemorragia e necrose aguda de macroadenoma hipofisário; deve ser suspeitada no paciente com hipotensão inexplicável, hiponatremia e cefaleia do tipo explosiva (*thunderclap*). A densidade do tumor pode ser semelhante à do tecido cerebral e, assim, não ser detectada pela TC.

Punção liquórica

A punção liquórica auxilia no diagnóstico de doenças inflamatórias, infecciosas e neoplásicas do sistema nervoso central, podendo confirmar uma hemorragia subaracnóidea.

O emergencista deve sempre incluir meningite e/ou encefalite no diagnóstico diferencial. No paciente em coma, a rigidez de nuca costuma desaparecer. Por isso, a suspeita deve se dar por história de febre e cefaleia de início agudo. Nesses casos,

TABELA 5 Coma relacionado a trombose de seio venoso cerebral e apoplexia hipofisária

Variáveis	Trombose de seio venoso cerebral	Apoplexia hipofisária
Causa ou mecanismo	▪ Trombose e obstrução venosa de seios venosos cerebrais	▪ Necrose e hemorragia súbita de macroadenoma hipofisário não funcionante
Precipitantes ou fatores de risco	▪ Grávidas ou pós-parto ▪ Uso de contraceptivos hormonais ▪ Trombofilias ▪ Doenças autoimunes ▪ Câncer ▪ Trauma	▪ Hipotensão de qualquer causa ▪ Procedimentos cirúrgicos ▪ Cetoacidose ▪ Bromocriptina ▪ Radioterapia
Pistas clínicas antes do coma	▪ Cefaleia de início recente: difusa, progressiva e intensa ▪ Déficits focais: déficits motores sem correlação com território arterial, diplopia, alterações visuais ▪ Crises epilépticas ▪ Achados de hipertensão intracraniana	▪ Cefaleia intensa, do tipo explosiva (*thunderclap*) ▪ Hipotensão súbita e inexplicável e hiponatremia resultante da deficiência de glicocorticoides ▪ Sintomas visuais pela compressão do quiasma óptico
Diagnóstico	▪ Angiografia com fase venosa por TC ou ressonância	▪ Ressonância é o método de escolha: evidencia hemorragia hipofisária, compressão do diencéfalo e quiasma óptico

TC: tomografia computadorizada.

deve-se coletar rapidamente hemoculturas (dois pares de sítio diferentes, concomitantemente) e prescrever dexametasona com antibióticos IV, sem retardo. Imediatamente após estabilizar o paciente, deve-se realizar a TC seguida da coleta do liquor, se a TC não mostrar contraindicação.

Eletroencefalograma de urgência

O eletroencefalograma deve ser realizado se um diagnóstico não foi encontrado com os exames de imagem e liquor; pode ser indicado mais precocemente se houver suspeita de estado epiléptico não convulsivo. Há três padrões gerais do eletroencefalograma em pacientes com alterações de estado de consciência:

- Alentecimento difuso da atividade elétrica cerebral, com ou sem ondas trifásicas: esse padrão é inespecífico e indica um sofrimento cortical difuso, frequentemente encontrado em doenças metabólicas ou outras de acometimento difuso (meningites, pós-crise epiléptica etc.).
- Presença de estado epiléptico eletrográfico: esse padrão fecha o diagnóstico de estado epiléptico não convulsivo em pacientes com alteração de estado de consciência a esclarecer.
- Eletroencefalograma normal: esse resultado em paciente com alteração de estado de consciência descarta alteração orgânica do SNC.

Outros padrões podem estar presentes e devem ser discutidos com o especialista analisando-se o contexto clínico. Em particular, os autores julgam necessário ressaltar a importância do achado de atividade periódica ao eletroencefalograma, que pode sugerir algumas etiologias, como meningoencefalite herpética, AVC e encefalopatia anóxica.

Com relação a pacientes epilépticos, é comum haver alteração de nível de consciência após um estado epiléptico clássico (convulsivo). Existem algumas possibilidades etiológicas nesses casos e os exames complementares descritos anteriormente podem ajudar a diferenciá-las. São elas:

- Encontra-se estado pós-ictal.
- Houve dano permanente ao córtex em consequência do estado epiléptico.
- Houve lesão estrutural secundária à crise (p. ex., trauma de crânio).
- Paciente está em estado epiléptico não convulsivo.
- A mesma etiologia explica o estado epiléptico e o rebaixamento de nível de consciência (p. ex., meningoencefalite e hemorragia subaracnóidea).
- O rebaixamento deve-se aos medicamentos utilizados para tratar o estado epiléptico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Quanto ao diagnóstico diferencial, devem-se levar em conta as condições descritas a seguir.

1. Pacientes que não têm alteração do nível de consciência:
   - Síndromes de heminegligência.
   - Afasia de Wernicke: situação particularmente difícil, pois uma avaliação pouco acurada mostra um paciente com discurso fluente, embora desconexo, que não entende o que lhe é dito. No entanto, geralmente a atenção é preservada, o que pode ser evidenciado pela preservação do contato visual e esforço em tentar estabelecer uma comunicação.
2. Epilepsia: em pós-convulsivos ou em crises parciais complexas.
3. Depressão grave e transtornos psiquiátricos.
4. Estado vegetativo persistente: há comprometimento da percepção, com relativa ou total preservação da reatividade. É um estado de vigília, sem percepção do ambiente. Mais recentemente, alguns autores julgaram o termo "estado vegetativo" inapropriado e propuseram usar a expressão "síndrome de vigília não responsiva" (do inglês, *unresponsive wakefulness syndrome*). Os olhos do paciente ficam abertos e podem se fechar sob ameaça, mas não ficam orientados a um estímulo, embora possam, às vezes, simular seguimento. Com relação à parte motora, postura descerebrada pode dar lugar a respostas flexoras, porém lentas e distônicas. Um intenso reflexo de preensão (*grasp*) costuma aparecer, assim como mastigação e deglutição. Embora a maioria dos pacientes não vocalize, sons ininteligíveis (nunca com significado) podem ser obtidos por estímulos dolorosos. Não existem achados laboratoriais, eletroencefalográficos ou radiológicos para definir essa síndrome. O diagnóstico é clínico. Os aspectos patológicos são variados e não existe perfeita correlação clinicopatológica.
5. Estado mínimo de consciência: comprometimento crônico e grave da consciência, mas com algumas evidências comportamentais mínimas

e bem definidas de autoconsciência ou de uma consciência do ambiente. Pode ser considerada uma situação intermediária entre o estado vegetativo e o de plena consciência. O diagnóstico é estabelecido a partir de evidências comportamentais de percepção e/ou linguagem, seja por respostas verbais ou por respostas motoras não reflexas direcionadas a estímulos. Entretanto, essas respostas são tipicamente inconsistentes e flutuantes. Nas últimas décadas, estudos com ressonância magnética funcional (RMf), medicina nuclear ou eletroencefalograma têm demonstrado que pacientes diagnosticados clinicamente como em estado vegetativo apresentam evidência de alguma resposta cognitiva imperceptível ao examinador, o que torna as definições de estado vegetativo e de estado mínimo de consciência algo cada vez mais desafiador.

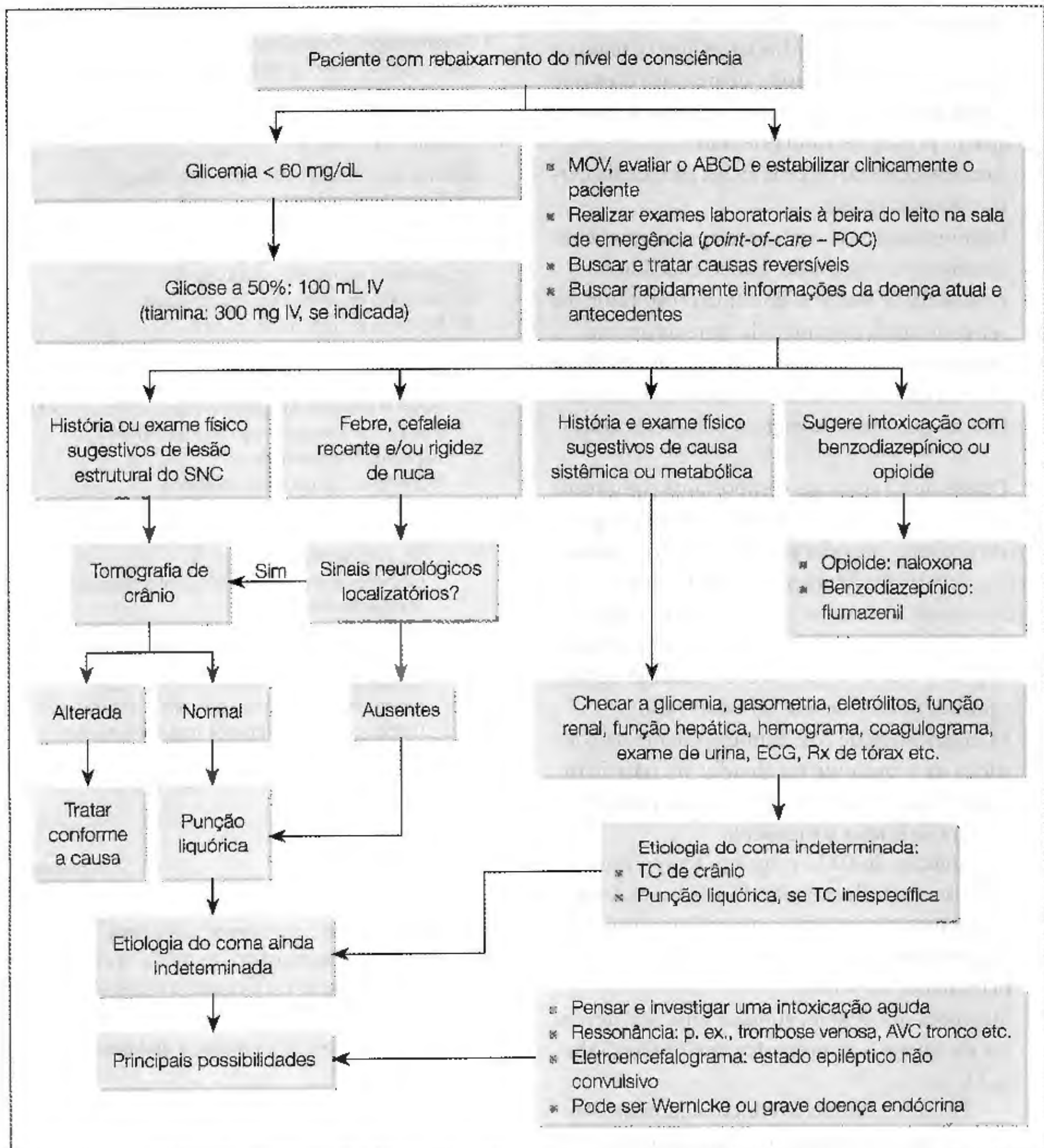


FIGURA 8 Diagnóstico diferencial do paciente em coma.
AVC: acidente vascular cerebral; ECG: eletrocardiograma; MOV: monitorização, oxigênio e acesso venoso; Rx: raio X; SNC: sistema nervoso central; TC: tomografia computadorizada.

MORTE ENCEFÁLICA

Para finalizar, independentemente da etiologia que esteja levando ao comprometimento da consciência, o estado neurológico pode deteriorar para uma situação de irreversibilidade e ausência de funções encefálicas, o que caracteriza a morte encefálica (ME). O Conselho Federal de Medicina (CFM) publicou a primeira resolução brasileira normatizando o diagnóstico de ME em 1997, sendo atualizada em 2017. Por determinação legal, deve-se seguir rigorosamente todos os critérios, mesmo que haja diferenças em relação às diretrizes internacionais (há países que, por exemplo, dispensam o exame complementar). O conceito de ME deve se basear em quatro princípios fundamentais:

- Reconhecimento de uma causa conhecida e irreversível do coma.
- Demonstração de um coma aperceptivo com ausência de reflexos do tronco encefálico.
- Evidência de falência do centro respiratório a ser constatada por meio do teste da apneia.
- Ausência de perfusão sanguínea e de atividade elétrica ou metabólica encefálica a serem constatadas por meio de exames complementares.

Diante de tal situação, é importante compreender que não está em pauta a discussão do prognóstico do paciente, mas sim os aspectos éticos, morais e legais decorrentes da constatação da morte encefálica naquele momento. Os critérios e os exames para definição de morte encefálica estão nas Tabelas 6 e 7. Vale salientar que, na determinação de ME, os seguintes pontos devem ser observados:

- O diagnóstico de ME é independente da condição de o paciente ser doador ou não de órgãos, sendo necessária apenas a suspeita clínica para se iniciar o protocolo.
- A resolução do CFM exige um tempo mínimo de observação hospitalar de seis horas, exceto nos comas por encefalopatia anóxico-isquêmica, onde esse tempo de observação deve ser de pelo menos 24 horas.
- Situações que podem simular uma ME devem ser excluídas e, se presentes, revertidas (Tabela 8):
  - Distúrbio hidroeletrolítico, acidobásico/endócrino e intoxicação exógena grave. A hipernatremia grave refratária ao tratamento não contraindica a prova de ME, exceto se for a única etiologia possível do coma.

TABELA 6 Critérios clínicos para o diagnóstico de morte encefálica (ME) definidos pela resolução do Conselho Federal de Medicina (CFM) n. 2.173 de 15/12/2017

1. Diagnóstico de lesão encefálica de causa conhecida, irreversível e capaz de causar a ME
2. Descarte de situações que simulem morte encefálica
3. Temperatura corporal > 35°C, saturação arterial de oxigênio > 94% e pressão arterial sistólica ≥ 100 mmHg ou pressão arterial média ≥ 65 mmHg para adultos (ou conforme a faixa etária para menores de 16 anos)
4. Tratamento e observação em ambiente hospitalar pelo período mínimo de seis horas. Quando a causa primária do quadro for encefalopatia hipóxico-isquêmica, esse período deverá ser de, no mínimo, 24 horas
5. Exame neurológico (dois exames clínicos): a. Coma não perceptivo b. Ausência do reflexo fotomotor c. Ausência do reflexo corneopalpebral d. Ausência do reflexo oculocefálico e. Ausência do reflexo vestibulocalórico f. Ausência do reflexo de tosse
6. Teste da apneia (em um dos exames clínicos): ▪ Realizar obrigatoriamente apneia oxigenada para atingir o estímulo respiratório máximo ($PaCO_2$ > 55 mmHg), constatando que não há movimentos respiratórios espontâneos ▪ Procedimentos do teste da apneia: – Ventilar com FiO_2 de 100% por dez minutos para atingir PaO_2 ≥ 200 mmHg e $PaCO_2$ entre 35 e 45 mmHg – Colher gasometria arterial inicial e desconectar ventilação mecânica – Estabelecer fluxo contínuo de 6 L/min de O_2 por um cateter intratraqueal no nível da carina – Observar se há a presença de qualquer movimento respiratório por oito a dez minutos – Colher gasometria arterial final e reconectar ventilação mecânica – Interromper se hipotensão, arritmia ou hipoxemia grave

TABELA 7 Exames complementares para confirmação do diagnóstico de morte encefálica segundo a resolução do Conselho Federal de Medicina (CFM) n. 2.173 de 15/12/2017

1. Exame que demonstre ausência de atividade encefálica: ▪ Eletroencefalograma (EEG)
2. Exames que demonstrem ausência de fluxo vascular encefálico: ▪ Angiografia encefálica ▪ Cintilografia cerebral (SPECT) ▪ Doppler transcraniano

TABELA 8 Situações que podem simular ou dificultar o diagnóstico de morte encefálica

1. Intoxicações agudas: principalmente barbitúricos (em doses acima de 10 mg/dL) e bloqueadores neuromusculares. Na dúvida, realizar dosagem laboratorial
2. Hipotermia: a temperatura do paciente deverá estar acima de 35°C
3. Choque: a pressão arterial sistólica deverá ser maior ou igual a 95 mmHg
4. Encefalite de tronco: reflexos do tronco estão ausentes, mas existe atividade cortical
5. Traumatismo facial múltiplo: dificulta o exame neurológico
6. Síndrome do cativeiro: simula estado de coma, mas os reflexos do tronco estão presentes
7. Alterações pupilares prévias: utilização de drogas locais ou sistêmicas, cirurgia ou traumatismo
8. Distúrbio metabólico grave
9. Crianças menores de quatro anos: resistem mais aos traumatismos encefálicos. O período de observação deverá ser maior
10. Vítimas de assassinato: maiores problemas médico-legais para declarar a morte encefálica

 - Hipotermia (temperatura retal, vesical ou esofagiana < 35°C) deve ser corrigida antes de se iniciar a prova de ME.
 - Fármacos sedativos do SNC e bloqueadores neuromusculares, se administrados em infusão contínua em pacientes com função renal e hepática normais, fazem com que seja necessário aguardar um intervalo mínimo de quatro a cinco meias-vidas após sua suspensão. Se insuficiência hepática ou renal, hipotermia terapêutica ou suspeita de intoxicação por uso em doses maiores que as usuais, deve-se aguardar tempo maior que cinco meias-vidas do fármaco.
- O teste clínico deve ser executado por dois médicos em um intervalo, de acordo com a faixa etária do paciente. No caso de indivíduos acima de dois anos de idade, esse intervalo é de uma hora.
- A atual resolução determina alguns critérios para o estabelecimento dos examinadores: ter capacitação e experiência (acompanhamento ou realização de pelo menos dez provas), um deles deve ser especialista em neurologia, neurocirurgia, neurologia infantil, medicina intensiva ou medicina de emergência e nenhum deles pode fazer parte da equipe de transplante.
- Quando há a presença de alterações anatômicas que impossibilitam a avaliação bilateral dos reflexos, sendo possível exame em apenas um dos lados, se constatada ausência de reflexos do lado sem alterações, dar-se-á prosseguimento às demais etapas para determinação de ME. A causa dessa impossibilidade deverá ser registrada em prontuário.
- O teste da apneia deve ser realizado em apenas um dos exames clínicos.
- Os exames complementares confirmatórios (eletroencefalograma [EEG], Doppler transcraniano, angiografia cerebral ou cintilografia cerebral) poderão ser feitos mesmo antes do exame clínico.
- A abertura do protocolo (ou seja, a suspeita de ME) deve ser prontamente comunicada aos familiares (ou responsáveis legais).
- A suspeita e o diagnóstico de ME devem ser notificados obrigatoriamente às centrais de captação e distribuição de órgãos dos estados. Cabe a essas centrais a abordagem aos responsáveis sobre a autorização da doação.
- No caso de negativa ou de contraindicação a doação de órgãos, é autorizada a suspensão das medidas de suporte avançado de vida, desde que a família já esteja esclarecida quanto ao diagnóstico de ME.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Aminoff MJ, et al. Coma. Clinical neurology. 9. ed. New York: McGraw-Hill; 2015. p. 46-64.
2. Berger JR. Stupor and coma. In: Bradley's neurology in clinical practice. 7. ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 34-50.
3. Bernat JL, Wijdicks EFM. Coma, vegetative state, and brain death. In: Goldman's Cecil medicine. 25. ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 2410-4.
4. Brennan PM, Murray GD, Teasdale GM. Simplifying the use of prognostic information in traumatic brain injury. Part 1: The GCS-Pupils score: an extended index of clinical severity. J Neurourg. 2018 Jun;128(6):1612-20.
5. Edlow JA, et al. Diagnosis of reversible causes of coma. Lancet. 2014;384:2064-76.
6. Forsberg S, et al. Metabolic vs structural coma in the ED – an observational study. Am J Emerg Med. 2012;30:1986-90.
7. Fosberg S, et al. Prognosis in patients presenting with non-traumatic coma. J Emerg Med. 2012;42(3):249-53.
8. Huff JS. Altered mental status and coma. In: Tintinalli's emergency medicine. 8. ed. New York: McGraw-Hill; 2016:
9. Kramer AA, et al. A multicenter prospective study of interobserver agreement using the Full Outline of Unresponsiveness score coma scale in the intensive care unit. Crit Care Med. 2012;40:2671-6.

10. Posner JB, et al. Plum and Posner' diagnosis of stupor and coma. 4. ed. Oxford: Oxford University Press; 2007. p. 1-385.
11. Rana AQ, Morren JA. Coma. In: Neurological emergencies in clinical practice. 1. ed. London: Springer; 2013. p. 1-15.
12. Reith FCM, et al. The reliability of the Glasgow coma scale: a systematic review. Intensive Care Med. 2016:42:3-15.
13. Resolução CFM n. 2.173/2017. Publicado no D.O.U. de 15 de dezembro de 2017, Seção I, p. 274-6.
14. Ropper AH. Coma. In: Harrison's principles of internal medicine. 19. ed. New York: McGraw-Hill; 2015. p. 1771-7.
15. Seder DB, et al. Emergency neurological life support: airway, ventilation, and sedation. Neurocrit Care. 2015;23:S5-S22.
16. Teasdale G, et al. The Glasgow Coma Scale at 40 years: standing the test of time. Lancet Neurol. 2014;13:844-54.
17. Wijdicks EFM, et al. Comparison of the Full Outline of UnResponsiveness score and the Glasgow coma scale in predicting mortality in critically ill patients. Crit Care Med. 2015;43(2):439-44.
18. Wijdicks EFM. Determining brain death. Continuum (Minneap Minn) 2015;21(5):1411-24.
19. Wijdicks EFM. In: Wijdicks' the comatose patient. 2. ed. Oxford: Oxford University Press; 2014. p. 1-784.
20. Young GB. Stupor and coma in adults. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Disponível em: www.uptodate.com.

13

Anafilaxia e outras alergias

Rodrigo Antonio Brandão Neto
Julio Flávio Meirelles Marchini

Pontos importantes

- A anafilaxia é uma condição que pode se apresentar de forma rápida, grave e dramática, com, por exemplo, choque e obstrução de via aérea.
- Os agentes desencadeantes principais são medicações e alimentos.
- O tratamento, que é a injeção intramuscular de adrenalina, deve ser instituído prontamente.
- Existem episódios de anafilaxia que vão responder mal ao tratamento, sendo necessárias doses adicionais de adrenalina e até adrenalina endovenosa contínua.
- Em uma metanálise, 5% dos casos tiveram reação bifásica – em especial aqueles com hipotensão na apresentação e aqueles em que não se identificou o agente desencadeante. A reação bifásica pode ocorrer de 18 a 72 horas depois da exposição.

DEFINIÇÕES E CLASSIFICAÇÃO

A anafilaxia é uma reação potencialmente fatal de hipersensibilidade sistêmica grave, que pode cursar com hipotensão grave ou comprometimento das vias aéreas. É uma reação em cascata causada pela liberação de mediadores de mastócitos e basófilos de uma forma dependente de IgE.

A anafilaxia pode ocorrer por reação a diferentes agentes, sendo os mais comuns alimentos e medicamentos. Em crianças, os alimentos são as maiores causas de procura de serviços de emergência por reações alérgicas ou anafiláticas. Ainda nas crianças, o risco de alergia ao látex é maior naquelas submetidas a múltiplas cirurgias ou com espinha bífida. Sabe-se ainda que pode ocorrer alergia cruzada entre látex e outros alérgenos, como abacate, banana e figo. As mulheres jovens também são especialmente afetadas por anafilaxia a alimentos, e homens idosos apresentam pior evolução após alergias ocorridas por picadas de inseto.

A definição mais utilizada de anafilaxia foi proposta por Sampson et al. em 2006, que a definiram como uma grave reação alérgica, com rápida instalação e potencialmente causadora de complicações graves que incluem a morte. Os critérios de Sampson estão resumidos na Tabela 1. As reações da anafilaxia são desencadeadas quase sempre por reações mediadas pela IgE, após exposição a um antígeno em indivíduos previamente sensibilizados; porém, hoje o termo inclui também as reações causadas por outros mecanismos ou com associação a outros mecanismos. O choque anafilático, por sua vez, é definido como reação anafilática em que ocorre uma insuficiente entrega de oxigênio para os tecidos, resultando em colapso cardiovascular e fluxo sanguíneo insuficiente. Já a reação anafilactoide descreve as respostas que são clinicamente indistinguíveis da anafilaxia, que não são IgE-mediadas e que não necessitam de uma exposição sensibilizadora.

A via final na reação anafilática ou anafilactoide é a mesma e, como vimos, o termo anafilaxia é agora utilizado para se referir a ambos, envolvendo ou não reação com IgE. O contraste radiológico é um agente que provoca a reação anafilactoide. A hipersensibilidade é uma resposta imune inadequada a antígenos geralmente inofensivos, enquanto anafilaxia representa a forma mais dramática e grave da reação de hipersensibilidade imediata.

TABELA 1 Critérios de anafilaxia

Critério 1
▪ Início agudo de doença (minutos a horas) com envolvimento da pele ou mucosa ou ambas e pelo menos um dos seguintes:
– Comprometimento respiratório: dispneia, broncoespasmo, estridor ou hipoxemia
– Hipotensão ou sintomas de disfunção de órgão-alvo (hipotonia, síncope), incontinência
Critério 2
▪ Dois ou mais dos seguintes, que ocorrem agudamente (minutos a horas) após exposição a provável alérgeno:
– Envolvimento da mucosa ou pele (urticária, angioedema, prurido)
– Comprometimento respiratório
– Hipotensão ou sintomas de disfunção de órgão-alvo
– Sintomas gastrointestinais persistentes: dor abdominal e vômitos
Critério 3
▪ Hipotensão arterial após exposição a alérgeno conhecido (minutos a horas)
– Crianças: pressão baixa de acordo com a idade ou queda de 30% da sistólica
– Adultos: sistólica abaixo de 90 mmHg ou queda de 30% do basal do paciente

EPIDEMIOLOGIA

A incidência e a prevalência da anafilaxia são difíceis de determinar devido à importante subnotificação que ocorre nesses casos. A incidência estimada é de 4-50 ocorrências a cada 100.000 habitantes ao ano e a prevalência é de 0,05% a 2%, sendo causa responsável por 1 a cada 2.300 atendimentos nos serviços de emergência do Reino Unido e 1 a cada 250 internações nos Estados Unidos. Estima-se ainda que seja responsável por cerca de 1.000-1.500 mortes ao ano apenas nos Estados Unidos. Esses números seriam responsáveis por cerca de 1% dos atendimentos em departamentos de emergência (DE). A prevalência de reações alérgicas menos graves no DE é muito maior, mas os dados são raramente relatados. Acredita-se, no entanto, que as reações de anafilaxia parecem estar apresentando uma incidência maior, em particular na população jovem. Infelizmente, em 50% dos pacientes que procuram o DE, o diagnóstico não é realizado e em 80% não é realizado o tratamento apropriado.

Idade, ocupação, raça, sexo e fatores geográficos não parecem aumentar o risco de anafilaxia. A maioria dos estudos indica que indivíduos atópicos não apresentam maior risco de desenvolvê-la com picadas de insetos ou reações a drogas em relação aos indivíduos não atópicos. Os únicos fatores conhecidos que aumentam o risco de desenvolver anafilaxia são atopia e episódio prévio de anafilaxia.

A taxa de recorrência de anafilaxia é de 40 a 60% para picadas de insetos, de 20 a 40% para os agentes de radiocontraste e de 10 a 20% para o uso de penicilina. As causas mais comuns de anafilaxias graves são uso de antibióticos, picadas de insetos e alimentos. Entre os antibióticos, os betalactâmicos como a penicilina causam 400 a 800 mortes nos Estados Unidos anualmente, com uma reação alérgica sistêmica que ocorre em 1 a cada 10.000 exposições. A picada pela *Hymenoptera* constitui a segunda causa mais comum de anafilaxia atualmente. Na população pediátrica, a alergia alimentar é a maior causa da condição.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

O mecanismo básico subjacente às reações alérgicas é a degranulação de mastócitos e liberação de mediadores por basófilos. A reação pode ocorrer com dois mecanismos predominantes, uma reação dependente de IgE e outra independente de IgE (anafilactoide). O mecanismo mediado por IgE é também definido como mecanismo de hipersensibilidade tipo I; nesse caso, o alérgeno se liga ao segmento F_{ab} da IgE e este ativa e libera proteinoquinases presentes em basófilos e mastócitos e, por consequência, leva à liberação de mediadores preformados estocados nos grânulos citoplasmáticos daquelas células, que incluem histamina e triptase, entre outros mediadores. A histamina liga-se aos receptores H_1 e H_2. Os receptores H_2 têm efeitos vasodilatadores e de aumento da permeabilidade capilar. Os receptores H_1, por sua vez, têm efeitos vasoconstritores e broncoconstritores.

A triptase tem muitos efeitos, como ativação da via do complemento e da cascata de coagulação, quimiotaxia e produção de mediadores pró-inflamatórios, resultando em manifestações clínicas como edema e distúrbios hemorrágicos. Os leucotrienos, prostaglandinas e PAF induzem broncoconstrição, vasodilatação, permeabilidade capilar e regulação da resposta inflamatória. Outros elementos envolvidos incluem o óxido nítrico e a cascata de coagulação.

O mecanismo independente da IgE é, por sua vez, ativado por IgG ou por complemento. O mecanismo é pouco entendido e pode ser causado por

atividade física, álcool e anafilaxia associada ao uso de opioides, entre outras causas.

As principais etiologias da anafilaxia incluem uso de drogas, consumo de determinados alimentos e picadas de insetos, conforme apresentado na Tabela 2. Existem fatores que se predispõem ao desenvolvimento de reação anafilática, que são, por sua vez, resumidos na Tabela 3.

A anafilaxia idiopática, que representa 19 a 37% dos casos, é um diagnóstico de exclusão, definido quando nenhum agente causador pode ser identificado. Os pacientes sofrem recorrentes ataques, sem fatores precipitantes identificados após extensa avaliação. Eles, muitas vezes, para manter a remissão dos ataques, precisam de tratamento prolongado com glicocorticoides em dias alternados.

ACHADOS CLÍNICOS

As manifestações têm um tempo de início variável. O tempo entre o contato alérgeno e a morte pode variar de 5 minutos após injeção de droga, 10-15 minutos após picada de inseto e até 35 minutos em anafilaxia secundária a alimentos. A maioria dos pacientes que desenvolvem manifestações graves apresenta essas manifestações em até 60 minutos da exposição, com mais da metade das mortes por anafilaxia ocorrendo com 60 minutos da exposição. A rapidez com que os sintomas ocorrem se associam com sua gravidade e, em alguns casos, as manifestações só aparecem após um intervalo de horas desde a exposição. O quadro clínico pode seguir um curso unifásico ou bifásico; neste segundo caso, os sintomas desaparecem ou apresentam melhora parcial, para retornarem cerca de 1 a 8 horas depois, período que pode se estender até 24 horas. Em cerca de 75 a 80% dos casos, o quadro segue um padrão unifásico. Em séries recentes, apenas 4 a 5% dos pacientes desenvolvem sintomas considerados significativos na segunda fase. O pico da segunda fase costuma ocorrer de 8 a 11 horas após a exposição, mas um estudo relata casos ocorrendo até 72 horas após a exposição. Existe descrição de casos com anafilaxia persistente, com necessidade de intubação orotraqueal por até 21 dias, mas felizmente esses casos são raros. Esses pacientes, quase invariavelmente, apresentam sintomas cutâneos.

TABELA 2 Principais fatores etiológicos de anafilaxia

Drogas (13-20%)	Antibióticos betalactâmicos, sulfametoxazol-trimetoprim, vancomicina, ácido acetilsalicílico, anti-inflamatórios não esteroides
Alimentos e aditivos (33-34%)	Marisco, soja, nozes, trigo, leite, ovos, salicilatos, sementes, sulfitos
Picadas de insetos *Hymenoptera* (14%)	–
Exercício (7%)	–
Imunoterapia (3%)	–
Látex (< 1%)	–
Nenhuma causa identificada (19-37%)	–

TABELA 3 Fatores predisponentes de anafilaxia

▪ Pacientes nos extremos de idade	▪ Mastocitose e atopia grave
▪ Episódio de doença respiratória	▪ Ingestão de álcool
▪ Comorbidades: asma, insuficiência respiratória crônica, doença cardiovascular	▪ Uso de betabloqueadores, inibidores de enzima conversora de angiotensina e anti-inflamatórios não esteroidais
▪ Viagem	

As manifestações podem envolver sistema respiratório, cardiovascular, gastrointestinal e neurológico, sendo o mais comum o envolvimento cutâneo, que ocorre em 85 a 90% dos casos. Os sintomas cutâneos e de mucosa incluem prurido, rubor, edema dos lábios e língua, eritema urticariforme. As manifestações cutâneas estão particularmente ausentes em reações anafiláticas, que ocorrem durante ato cirúrgico.

Os sintomas respiratórios, após os cutâneos, são os mais comuns e incluem sintomas de vias aéreas superiores como coriza, espirros, prurido nasal e, em suas formas graves, estridor, disfonia e rouquidão, mas também envolvem vias aéreas inferiores com sintomas como dispneia, sibilos e outros achados de broncoespasmo e hipoxemia. Cerca de 45 a 60% dos óbitos por reações alérgicas são secundárias a complicações respiratórias.

As complicações cardiovasculares ocorrem pela anafilaxia, ou como complicação de seu tratamento. Síncope e tonturas são relativamente comuns, bem como arritmias e bradicardia paradoxal. O uso da atropina pode reverter a bradicardia mas não têm efeito na hipotensão. O choque anafilático inicialmente se manifesta por taquicardia hipercinética e diminuição da resistência vascular sistêmica e, posteriormente, devido a aumento da permeabi-

lidade capilar, com hipovolemia e evolução para padrão hipocinético.

Sintomas gastrointestinais ocorrem em 30 a 45% dos casos e também podem ser proeminentes, incluindo náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal, usualmente na forma de cólica. A Tabela 4 contém os principais sintomas da anafilaxia e sua prevalência, enquanto a Tabela 5 apresenta sinais de alarme.

TABELA 5 Sinais de alarme em pacientes com anafilaxia

▪ Rápida progressão de sintomas
▪ Estridor e dificuldade respiratória
▪ Tórax silente
▪ Hipotensão ou choque
▪ Necessidade de droga vasoativa
▪ Arritmias malignas
▪ Náuseas ou vômitos persistentes

EXAMES COMPLEMENTARES

O diagnóstico de anafilaxia é clínico, utilizando os critérios diagnósticos já citados (vide Tabela 1). Em quadros de menor gravidade, o diagnóstico pode ser difícil, principalmente quando as principais manifestações são cutâneas, mas uma boa história e exame físico costumam ser suficientes para o diagnóstico. Durante os episódios de anafilaxia, os valores séricos de triptase e histamina ficam elevados, assim, essas dosagens podem ser úteis em quadros duvidosos. Nesse caso, as amostras devem ser coletadas durante o episódio agudo.

TABELA 4 Manifestações clínicas da anafilaxia

Pele, mucosa e tecido subcutâneo (80-90%)	Urticária
	Angioedema
	Rubor facial
	Prurido – periorbitário, lábios, língua, palato, ouvido externo, genitália, palmas e plantas
	Rash morbiliforme
Respiratório (70%)	Rinorreia, congestão, espirros
	Estridor
	Disfonia
	Dispneia
	Aperto torácico
	Broncoespasmo
	Cianose
Cardiovascular (45%)	Dor torácica
	Taquicardia
	Bradicardia
	Hipotensão
	Disritmia
	Parada cardíaca
Gastrointestinal (45%)	Dor abdominal
	Náusea e vômito
	Diarreia
Sistema nervoso central (15%)	Sensação de morte iminente
	Alteração de nível de consciência
	Tontura
	Confusão
	Cefaleia

A triptase sérica, por exemplo, deve ser coletada em períodos de 15 minutos a 3 horas a partir da instalação do episódio. Valores normais, no entanto, não descartam anafilaxia. Anafilaxia induzida por picadas de inseto ou medicações e em episódios que evoluem com hipotensão pode ter triptase significativamente alterada. A histamina plasmática, por sua vez, apresenta metabolismo rápido, assim, o tempo ideal de coleta é de 10 a 60 minutos da instalação do episódio. Outras investigações podem ser realizadas envolvendo a pesquisa *in vitro* de IgE específica, testes cutâneos ou de provocação, mas são de muito pouca utilidade no DE.

Exames diagnósticos podem ser necessários para descartar diagnósticos diferenciais, como dosagem de amílase em pacientes com dor abdominal, e para avaliar complicações do episódio de anafilaxia, como disfunção renal após quadro de choque posterior ao episódio.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial da anafilaxia é extenso e depende dos sistemas envolvidos no quadro anafilático. O diagnóstico diferencial das manifestações cutâneas, como a urticária e o angioedema, inclui síndrome carcinoide, reação à vancomicina e reações transfusionais, entre outras condições. Os pacientes que evoluem com quadro de colapso hemodinâmico têm como diagnóstico diferencial outras causas de choque, como choque séptico, hipovolêmico ou cardiogênico.

As manifestações asmatiformes apresentam no seu diagnóstico diferencial a própria asma, aspira-

TABELA 6 Fatores de risco para reação anafilática grave

▪ Asma
▪ Medicamentos: betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), anti-inflamatórios não esteroidais, sedativos
▪ Doenças respiratórias crônicas
▪ Infecção respiratória aguda
▪ Doenças cardiovasculares associadas
▪ Mastocitose
▪ Doenças clonais que envolvam mastócitos
▪ Cofatores: álcool, estresse emocional, febre, exercício
▪ Atraso de administração de adrenalina

ção de corpo estranho, embolia pulmonar e síndrome da angústia respiratória aguda (SARA). A mastocitose sistêmica e a leucemia de células mastoides também podem apresentar manifestações similares e são necessariamente diagnósticos diferenciais. A Tabela 7 contém os principais diagnósticos diferenciais da anafilaxia.

TRATAMENTO

O aspecto crucial do manejo de pacientes com anafilaxia é o pronto reconhecimento e o início da terapia apropriada, de forma a diminuir ou impedir as complicações associadas, uma vez que o tempo de evolução pode ser rápido e irreversível se houver demora nas medidas. O primeiro passo na abordagem é evitar o fator precipitante, por exemplo, interrompendo a infusão da medicação que iniciou o quadro anafilático, não havendo benefício do uso de carvão ativado. O paciente deve ser rapidamente monitorado e colocado em posição supina, com elevação de membros inferiores, e um acesso endovenoso calibroso deve ser prontamente obtido (jelco 14 ou 16). Em gestantes, a posição preferencial é o decúbito lateral esquerdo. Deve-se ainda estabelecer oximetria de pulso com fornecimento de oxigênio suplementar em altos fluxos, de 8-10 litros, até a verificação da oximetria; o fornecimento deve ser mantido se saturação de oxigênio cair abaixo de 90-92%. A pressão arterial (não invasiva) deve ser monitorizada. O preparo para manejar as vias aéreas é fundamental, de modo a estar pronto para realização de intubação orotraqueal. Deve-se lembrar de que, até que se prove contrário, a via aérea de um paciente com anafilaxia deve ser considerada difícil e o limiar para realizar a intubação orotraqueal é relativamente baixo. O atraso na obtenção de uma

TABELA 7 Diagnóstico diferencial da anafilaxia

▪ Urticária generalizada aguda
▪ Exacerbação de asma
▪ Infarto agudo do miocárdio
▪ Embolia pulmonar
▪ Síncope
▪ Reação cutânea medicamentosa
▪ Ansiedade/ataques de pânico
▪ *Flushing* associado a alimentos, álcool ou outras substâncias
▪ Tumor carcinoide
▪ Perimenopausa
▪ Tireotoxicose
▪ Leucemia basofílica
▪ Mastocitose (mastocitose sistêmica e urticária pigmentosa)
▪ Vipomas
▪ Choque séptico
▪ Choque hipovolêmico
▪ Choque cardiogênico
▪ Choque distributivo
▪ Angioedema adquirido ou hereditário
▪ Hipoglicemia
▪ Angioedema associado ao inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA)
▪ Síndrome do homem vermelho (vancomicina)
▪ Distúrbios neurológicos (convulsões, acidente vascular cerebral, epilepsia autonômica)
▪ Síndrome de disfunção das cordas vocais
▪ Feocromocitoma

via aérea definitiva nesses pacientes pode ser associado a uma tentativa posterior e emergencial, em situação muito desfavorável.

O elemento mais importante do tratamento da anafilaxia é a adrenalina. O uso de adrenalina na suspeita do quadro deve ser realizada imediatamente, se necessário, no ambiente pré-hospitalar. A rota intramuscular em estudos se mostrou superior à via subcutânea, já que implica menor risco de eventos adversos, como arritmias, em comparação com o uso da medicação endovenosa. Estudos mostram que, principalmente na população pediátrica, a adrenalina é subutilizada e, quando é administrada, dá-se por via subcutânea, que tem menor eficácia. Alguns médicos consideram que o paciente pode não ter um quadro grave o bastante para ser utilizada a adrenalina e utilizam alternativamente medicações anti-histamínicas ou glicocorticoides, que apresentam pouco ou nenhum benefício no manejo. Quanto aos

eventos adversos, a maioria está relacionada à via de administração. Um estudo com 301 pacientes encontrou eventos adversos em 30% dos pacientes com anafilaxia tratados com adrenalina endovenosa comparado a apenas 3% dos pacientes que receberam adrenalina intramuscular. A aplicação deve idealmente ser realizada na região do músculo vasto lateral; dessa forma, têm-se picos maiores e mais rápidos da concentração da adrenalina. As doses recomendadas são as seguintes: 0,5 mg em adultos e em crianças com mais de 12 anos; 0,3 mg em crianças de 6 a 12 anos; e 0,01 mg/kg em crianças menores de 6 anos. A medicação pode ser repetida duas vezes se necessário, com intervalos de 5 a 15 min.

A adrenalina intravenosa pode ser necessária no caso de choque refratário, com doses de 50-200 μg em *bolus* de adrenalina, em solução 1:10.000, titulada de acordo com a gravidade. Caso iniciada a infusão intravenosa, a dose inicial em adultos é de 1-10 μg/minuto, com dose titulada conforme a resposta clínica; esses pacientes devem estar sempre com monitorização hemodinâmica e idealmente com mensuração, assim que possível, de pressão arterial invasiva. A via subcutânea pode ser restrita aos casos mais leves, mas seu uso não é recomendado.

Em pacientes com hipotensão, a reposição volêmica é necessária, inicialmente com 20 mL/kg em crianças, com reposição adaptada conforme parâmetros hemodinâmicos e diurese. Em adultos, 1 a 2 litros de salina fisiológica ou ringer lactato devem ser utilizados inicialmente, tendo sido já registrada necessidade de até 7 litros em alguns pacientes. Em pacientes com hipotensão refratária, é recomendada a associação de outras drogas vasopressoras com a adrenalina, podendo ser utilizada dopamina com dose inicial de 5 a 15 μg/kg/minuto, noradrenalina 0,05 a 0,5 μg/kg/minuto, fenilefrina 1-5 μg/kg/minuto ou vasopressina 0,01-0,4 unidades por minuto.

Caso o paciente evolua para parada cardiorrespiratória, as medidas de reanimação conforme recomendado nas diretrizes do ACLS estão indicadas; nesses pacientes, atenção especial deve ser dada à manutenção da patência das vias aéreas, pois, caso ocorra edema de glote, pode ser necessária a realização de cricotireoidostomia.

Em pacientes com broncoespasmo, recomenda-se o uso de broncodilatadores com beta-agonistas, como albuterol em dose de 2,5 mg (10 gotas) ou fenoterol, diluídos em 3 a 5 mL de solução fisiológica em nebulização, dose que pode ser repetida até 3 vezes na primeira hora de tratamento. Juntamente ao agente beta-agonista, pode ser associado o brometo de ipatrópio, em dose de 20 a 40 gotas na nebulização. Existem descrições de uso bem-sucedido de sulfato de magnésio em pacientes com anafilaxia e broncoespasmo, em dose de 1 a 2 g EV diluídos em 100 mL de salina fisiológica, infundidos em 20 a 30 minutos. A dose do sulfato de magnésio em crianças é de 25 a 50 mg/kg.

As medidas de segunda linha no manejo desses pacientes incluem outras medicações como corticosteroides e anti-histamínicos, mas seu benefício é questionável. Os efeitos dos agentes anti-histamínicos são principalmente em manifestações cutâneas como as urticas e em vias aéreas superiores, com melhora dos sintomas de coriza, mas sem nenhum efeito na hipotensão ou na obstrução de vias aéreas. A sua principal indicação é se houver quadro urticariforme associado.

A via parenteral é preferida em quadros emergenciais, sendo a difenidramina o anti-histamínico mais utilizado, em dose de 25-50 mg endovenosa, que é infundida em período de 5 minutos, podendo ser repetida até 400 mg EV; em crianças, a dose é de 1 mg/kg até dose máxima de 50 mg. Os agentes anti-histamínicos anti-H_2 também podem ser utilizados, mas não têm nenhuma ação sobre as obstruções de vias aéreas superiores ou choque, agindo principalmente sobre as manifestações cutâneas, em particular no que diz respeito a sintomas urticariformes.

Os glicocorticoides são indicados principalmente para reações tardias (ainda assim, indicação controversa) e para controle do broncoespasmo, pois sua ação só começa após 4 a 6 horas. As doses recomendadas são de 1 mg/kg de metilprednisolona ou 200 mg de hidrocortisona, ou ainda 40 mg de metilprednisolona. Em caso de parada cardiorrespiratória, a dose de metilprednisolona recomendada é de 125 mg EV. Na alta (pacientes com manifestações cutâneas persistentes), manter prednisona 40 mg por 3 a 5 dias. Uma metanálise da Cochrane não conseguiu tirar conclusões definitivas sobre o uso dos corticosteroides em pacientes com anafilaxia.

Os pacientes em uso de betabloqueadores podem ser pouco responsivos a adrenalina e, nesses casos, o glucagon, que age via adenilciclase, pode ser uma boa opção devido a seus efeitos inotrópicos e cronotrópicos. A dose recomendada é de 1 a 5 mg EV, que é administrada em 5 minutos e pode ser repetida a cada 5 minutos. Caso a hipotensão persista,

pode ser utilizada em infusão continua, de 5 a 15 μg/minuto, com dose titulada conforme seu efeito.

Em pacientes com anafilaxia refratária, existem descrições do uso de azul de metileno em dose única de 1 a 2 mg/kg em 20 a 60 minutos, mas a medicação não deve ser utilizada se o paciente apresentar hipertensão pulmonar ou lesão pulmonar aguda. Ainda em pacientes com anafilaxia refratária, existe também a descrição do uso da oxigenação por membrana extracorpórea.

TABELA 8 Tratamento resumido da anafilaxia

1.	Retirar fator precipitante (alérgeno)
2.	Monitorização hemodinâmica e observação de vias aéreas
3.	O_2 em alto fluxo 8-10 L/minuto até verificação de $SaO_2 > 92\%$
4.	Se necessário, garantir via aérea definitiva, usando indução em sequência rápida. Usar baixo limiar para indicação de via aérea definitiva
5.	Adrenalina IM 0,3 a 0,5 mg, 0,3 a 0,5 mL da diluição 1:1.000 repetida a cada 5 a 10 minutos de acordo com a resposta ou recidiva (maioria dos pacientes responde com dose única)
6.	Adrenalina EV: apenas se sem resposta com dose IM. Usar 0,1 mg (ou 1:10.000). Para isso, dilui-se 1 ampola de adrenalina de 1 mg para 10 mL e faz-se 1 mL
7.	Se o paciente é refratário ao *bolus* inicial, infusão de adrenalina pode ser iniciada, colocando adrenalina 1 mg (1,0 mL de diluição de 1:1.000) em 500 mL de dextrose ou solução fisiológica em uma taxa de infusão de 0,5 a 2 mL/min, titulando-se o efeito
8.	Se paciente hipotenso, reposição volêmica, 1-2 litros de solução cristaloide em 1 hora
9.	Considerar associação de vasopressores se choque refratário
10.	Glicocorticoides para evitar fase tardia: metilprednisolona 1-2 mg/kg em crianças, até dose máxima de 125 mg, ou hidrocortisona 200 a 300 mg por via intravenosa (5 a 10 mg/kg em crianças até dose máxima de 300 mg). Na alta (pacientes com manifestações cutâneas persistentes), manter prednisona 40 mg por 3 a 5 dias
11.	Considerar anti-histamínicos: difenidramina 25 a 50 mg IV; ranitidina 50 mg IV
12.	Se broncoespasmo: usar broncodilatadores como fenoterol 100-250 μg IN e ipratrópio 250-500 μg IN
13.	Se broncoespasmo grave: sulfato de magnésio 2 g EV durante 20 a 30 minutos em adultos e 25 a 50 mg/kg em crianças
14.	Se uso de betabloqueadores, considerar o uso de glucagon 1 mg IV a cada 5 minutos, até que resolva a hipotensão, seguido por uma infusão de 5 a 15 μg/min

PREVENÇÃO

Os pacientes devem ser educados para reconhecer sintomas de recorrência e para a utilização correta de adrenalina por caneta autoinjetora Epipen. Também devem ser aconselhados a evitar os alérgenos, se conhecidos, e instruídos pelo médico emergencista e principalmente pelo médico primário com um plano de ação caso apresentem recorrência ou novos episódios de anafilaxia. É recomendado também que esses pacientes portem cartões avisando sobre a condição e fatores alérgenos conhecidos.

CRITÉRIOS DE INTERNAÇÃO, ALTA E INTERNAÇÃO EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

Apenas 1 a 4% dos pacientes com anafilaxia, se corretamente tratados, necessitam internação hospitalar. Todos os pacientes que receberem adrenalina necessitam de um período de observação de 4 horas após a resolução dos sintomas; caso permaneçam esse período sem sintomas, podem receber alta hospitalar com orientações, sem maiores riscos. Alguns protocolos de observação mantêm o paciente por até 8 horas no DE, mas não parece haver maiores benefícios e segurança que o protocolo de 4 horas de observação. Essa observação prolongada, entretanto, deve ser considerada em pacientes com histórico de reação tardia, história prévia de outros episódios graves de anafilaxia ou em uso de betabloqueadores. Pacientes com anafilaxia instável refratária devem ser admitidos em UTI.

Pacientes com reações alérgicas graves usualmente recebem prescrição de anti-histamínicos e glicocorticoides por um período de 3 a 5 dias.

URTICÁRIA E ANGIOEDEMA

A urticária consiste de placas eritematosas pruriginosas, de tamanhos variados que geralmente são descritas como "fugazes". O angioedema, por sua vez, é a manifestação clínica de síndrome alérgica com edema localizado da camada de pele ou submucosa do trato gastrointestinal ou respiratório, que resulta de extravasamento de líquidos para os tecidos intersticiais. Em geral, a urticária e o angioedema são vistos isoladamente sem outros achados alérgicos e sem progressão para anafilaxia.

Angioedema não é considerado uma doença; em vez disso, é uma manifestação de uma variedade de processos patológicos. Esses processos têm como resultado final ou a degranulação dos mas-

tócitos ou a formação de cininas. A incidência de angioedema é pouco conhecida, mas em pacientes que tomam inibidores de enzima conversora de angiotensina (ECA), a incidência é de 0,1% a 0,7%. A prevalência de várias formas de angioedema hereditário é estimada entre 1 em 10.000 e 1 em 50.000.

Classificação

O angioedema pode ser classificado em cinco tipos conforme sua fisiopatologia:

- Hereditário.
- Adquirido.
- Imunológicos/alérgico inibidor da ECA-induzida.
- Fisicamente induzido.
- Idiopático.

Para ocorrer o angioedema, diferentes mediadores devem ser ativados; entre eles se destacam as bradicininas. A bradicinina é um peptídeo vasoativo que é formado como um produto final do sistema calicreína-quinina. A bradicinina é o mediador principal da maioria das formas não alérgicas de angioedema. Neste sistema, o fator XII ativa a cascata de coagulação a partir de pré-calicreína convertendo a calicreína e resultando na depleção de componentes como C4. A calicreína por sua vez forma o complexo cininogênio-bradicinina. A bradicinina ativa as células endoteliais e leva um aumento da permeabilidade vascular, vasodilatação e subsequente formação de edema.

O inibidor da C1 esterase (C1-INH) é uma alfa 2-globulina glicoproteína fracamente ligada à C1. O C1-INH inibe a função de C1r e C1s da via clássica do complemento. Esse inibidor também desempenha um papel importante na inibição de outros componentes, como calicreína, fator XIa e XIIa, entre outros.

A histamina, por sua vez, pode agir em quatro receptores, dos quais os receptores H_1 e H_2 estão envolvidos na formação do angioedema.

Etiologia

O angioedema hereditário é uma forma genética de angioedema, frequentemente associado a uma deficiência em qualquer um dos níveis quantitativos ou funcionais de C1-INH. Existem pelo menos três formas de angioedema hereditário descritos.

O angioedema hereditário tipo I representa aproximadamente 85% dos casos de angioedema hereditário. Nele, existe uma diminuição significativa dos níveis de C1-INH, em geral < 40% dos níveis esperados.

O angioedema hereditário tipo II representa aproximadamente 15% dos casos de angioedema hereditário; é o resultado de um defeito genético que permite a transcrição de uma proteína funcionalmente defeituosa de C1-INH. Isso resulta em níveis normais ou levemente elevados quantitativos (mas diminui funcional) de C1-INH.

Uma terceira forma de angioedema hereditário, tipo III, que tem níveis normais do C1-INH, foi originalmente descrita em 1986 por Warin et al., com herança aparentemente autossômica dominante.

O angioedema hereditário e o angioedema secundário ao uso de IECA são secundários à ação de bradicininas. Caracteristicamente, pacientes com essas formas de angioedema não apresentam urticária, ao contrário do angioedema que ocorre pela ação de mastócitos, o qual cursa com urticária.

O angioedema adquirido refere-se à deficiência de C1-INH, que não é secundária a um defeito genético, não devendo ser confundido com angioedema adquirido devido a outros mecanismos, como angioedema induzido por drogas. Ocorre principalmente em idosos e é associado a doenças linfoproliferativas. Sua incidência é rara.

Outra forma de angioedema é o angioedema fisicamente induzido, que pode ocorrer por um diferente número de causas, incluindo extremos de temperatura, atividade física intensa, vibração e radiação ultravioleta. A fisiopatologia não é clara, mas pode ser o resultado de um número de processos, incluindo a degranulação dos mastócitos com a liberação de histamina.

O angioedema idiopático é diagnosticado após uma investigação abrangente de fatores conhecidos em um paciente que tenha tido 3 ou mais ataques dentro de um período de 6 a 12 meses.

Achados clínicos

Para o diagnóstico de urticária e angioedema, deve-se primeiramente obter uma história detalhada, de modo a identificar um possível agente etiológico; assim, reações futuras podem ser evitadas. O diagnóstico pode ser realizado pelo exame físico, com a verificação da presença de urticária e do angioedema, que geralmente desaparece dentro de 24 horas, apesar de as recidivas serem comuns e imprevisíveis. Os locais mais comuns acometidos por

angioedema incluem face, lábios, boca, língua, extremidades e genitália. A urticária pode ser aguda (90% dos casos) ou crônica, quando presente há mais de 6 semanas, podendo ser aquagênica, colinérgica ou de contato ou induzida por diversos fatores como frio, pressão, contato com calor e sol.

Eventualmente, pacientes com quadro de angioedema podem evoluir para quadro agudo de obstrução de vias aéreas, com necessidade de obtenção de via aérea cirúrgica devido à extensão do quadro de angioedema.

O angioedema pode apresentar-se com edema na submucosa do trato gastrointestinal. Isso pode levar a dor abdominal, distensão, ascite, diarreia e sinais de obstrução intestinal. Edema gastrointestinal pode levar a mudanças de fluidos, resultando em hipotensão, tontura e síncope. O quadro de dor abdominal pode imitar o abdome agudo e levar à exploração cirúrgica desnecessária. Os pacientes podem ainda evoluir para quadros qne preenchem os critérios diagnósticos de anafilaxia.

Quase todos os pacientes com angioedema hereditário têm sintomas prodrômicos antes do início do edema. Os sintomas mais citados incluem fadiga e erupção cutânea. A erupção é frequentemente caracterizada como uma erupção serpiginosa, devido à vasodilatação dos capilares superficiais. É uma doença autossômica dominante, com uma alteração característica da via do complemento e baixos níveis de CDl esterase, além de níveis elevados de inibidor de CDI esterase ou inibidor disfuncional. Acomete o trato respiratório superior e o trato gastrointestinal, com duração de horas on de 1 a 2 dias. Trauma pode precipitar uma reação.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial inclui outras causas de edema localizado, que podem incluir as seguintes situações:

- Urticária.
- Anafilaxia.
- Edema hidrostático.
- Edema oncótico.
- Síndrome de Muckle-Wells.
- Síndrome Gleich (angioedema episódico associado a eosinofilia).
- Síndrome de Ascher (edema episódico das pálpebras e lábios, associado a um bócio).
- Síndrome de Melkersson-Rosenthal.
- Dermatite.
- Celulite.
- Doenças obstrutivas venosas (síndrome da veia cava superior, trombose venosa profunda).
- Filariose.

Tratamento

No manejo pré-hospitalar do angioedema, o foco deve ser a manutenção da permeabilidade das vias aéreas. Se houver preocupação com o comprometimento dessas vias, considerar a obtenção de uma via aérea definitiva. Dispositivos como a máscara laríngea não são eficazes em casos de edema de laringe. Entre os pacientes que requereram a intervenção das vias aéreas, a necessidade de cricotomia ou traqueostomia variou de 0% a mais de 50%. Os pacientes com sintomas de angioedema localizados na cabeça ou no pescoço exigem oxigenação e monitorização cardíaca, com suplementação de oxigênio como indicado. Angioedema, quando acompanhado de sinais de anafilaxia, é tratado com adrenalina. Se broncoespasmo estiver presente, o paciente pode beneficiar-se de um agonista beta-2 nebulizado, como o albuterol.

Deve-se verificar na história do paciente:

- História prévia de ataques semelhantes.
- História familiar de angioedema.
- Outras histórias médicas.
- Medicamentos atuais em uso.

O exame físico de um paciente com angioedema inclui um exame cuidadoso das vias aéreas, com especial atenção para qualquer evidência de edema. Características que têm sido associadas à necessidade de via aérea definitiva incluem mudança de voz, rouquidão, estridor e dispneia. Os sons respiratórios devem ser cuidadosamente auscultados para determinar se há movimento suficiente de ar, e a presença de ruídos adventícios, como estridor, sibilos ou estertores, deve ser verificada.

Os pacientes com urticária isolada usualmente podem ser tratados apenas com medidas sintomáticas, visando retirar o agente agressor. Anti-histamínicos com ou sem corticosteroides são geralmente suficientes. Compressas frias podem servir como calmantes para áreas afetadas. Os pacientes com sintomas graves devem ser referenciados para especialistas em imunoalergia.

Pacientes com angioedema e alteração de vias aéreas têm indicação de uso de adrenalina, com os mesmos princípios utilizados para pacientes com anafilaxia. A via preferida de administração de epi-

nefrina é intramuscular (IM), na região anterolateral do terço médio da coxa.

Os anti-histamínicos são considerados agentes de segunda linha no tratamento do angioedema devido ao início de ação relativamente lento em comparação com o da adrenalina. Eles nunca devem ser usados como o único agente se manifestações anafiláticas estiverem associadas. Os antagonistas H_1 mais antigos, como difenidramina, têm uma longa história de uso em reações alérgicas. Adultos recebem uma dose de 25 a 50 mg por via intravenosa. A dose pediátrica é de 1 mg/kg IV (até 50 mg). Quando administrado por sintomas alérgicos leves associados a angioedema, a via oral pode ser considerada. Os antagonistas H_1 de segunda geração (p. ex., loratadina e fexofenadina) também podem ser usados.

A adição de um bloqueador de H_2 pode ser benéfica, pois cerca de 15% dos receptores de histamina cutâneas são do tipo H_2. Um pequeno estudo não mostrou melhora no prurido com a adição de cimetidina à difenidramina. No entanto, os investigadores foram capazes de mostrar que, para urticária, a cimetidina isolada ou em combinação com difenidramina foi superior à difenidramina.

Os pacientes que procuram o DE com angioedema devem receber um bloqueador H_1, com forte recomendação para também receber um bloqueador de H_2. Nos casos em que a etiologia de angioedema não estiver clara, é razoável dar a eles esses medicamentos, pois eles têm um perfil favorável no que diz respeito a efeitos colaterais. A escolha de anti-H_2 deve ser com base na disponibilidade, já que não há nenhuma evidência para apoiar a utilização de um tipo sobre o outro.

Os glicocorticoides são outro agente de segunda linha e muitas vezes são utilizados na abordagem inicial. Os pacientes com edema moderado a grave, disfagia ou desconforto respiratório deverão ser admitidos para observação rigorosa. Pacientes com leve edema e nenhuma evidência de obstrução das vias aéreas podem ser observados e receber alta se o edema diminuir.

Em pacientes com angioedema hereditário, além das medidas habituais, outras opções incluem o uso de plasma fresco congelado, que contém o inibidor de C1, embora também contenha substratos como quiminogênios, que poderiam piorar a expressão clínica de angioedema. Em ataques agudos, a dose habitual é de 2 unidades (10 a 15 mL/kg). Para a profilaxia anterior a procedimentos cirúrgicos planeadas em pacientes com angioedema hereditária, a dose habitual é de 2 unidades administradas 1 hora antes do procedimento.

O concentrado de C1-INH purificado tem a vantagem de não conter substratos indesejados; o início de ação é de cerca de 30 minutos. Em um pequeno estudo de seis pacientes, com uma formulação de C1-INH, o Cinryze foi administrado em uma dose de 1.000 unidades de uma vez ou duas vezes por semana, como profilaxia contra ataques de angioedema hereditário durante a gravidez. O número de ataques e atendimentos foi reduzido em mais de 85%. A dose é de 1.000 unidades por via intravenosa a cada 3 ou 4 dias.

A opção mais utilizada para o tratamento do angioedema hereditário em nosso meio é o icatibanto, que é um peptídeo sintético similar à bradicinina. Ele funciona como um inibidor específico para o receptor B2 da bradicinina. Tem 96% de biodisponibilidade para administração subcutânea e não é degradado pelas enzimas que metabolizam bradicininas. Seu uso em angioedemas causados pelos inibidores da ECA também tem sido descrito em relatos e séries de casos. A dose é de 30 mg SC e pode ser repetida a cada 6 horas (máximo três injeções).

OUTRAS REAÇÕES ALÉRGICAS

Alergia alimentar

É caracterizada por reações a proteínas alimentares IgE-mediadas e raramente por aditivos. Os agentes mais comuns incluem derivados lácteos, ovos, nozes e mariscos. Deve-se tentar obter do paciente história alimentar detalhada das últimas 24 horas, pois raramente ocorre após esse período. Manifesta-se principalmente por edema e prurido dos lábios, boca e faringe; cólicas abdominais; náuseas, vômitos e diarreia; angioedema e urticária e até mesmo anafilaxia. Nas reações leves, o manejo é realizado apenas com medidas de suporte e anti-histamínicos e, nas reações graves com anafilaxia, o manejo se dá com as medidas já recomendadas previamente neste capítulo para essa situação.

Picadas de insetos *Hymenoptera*

Os insetos *Hymenoptera* incluem três famílias: *Apidae* (abelhas), *Formicidae* (formigas) e *Vespidae* (vespas). Os venenos são únicos, mas com componentes semelhantes, por isso, há casos de reatividade cruzada. As manifestações incluem dor localizada, prurido,

edema e vermelhidão. Além disso, podem se assemelhar a celulite e o tratamento com antibióticos pode ser indicado inadequadamente. Reações podem ser exageradas, com ou sem manifestações sistêmicas (sensibilização prévia). As reações sistêmicas variam desde leve angioedema até anafilaxia.

O manejo das reações leves locais pode ser realizado com aplicação de gelo e anti-histamínicos orais. Reações mais generalizadas ou reações locais na cabeça e no pescoço podem se beneficiar de curto curso de corticosteroides. Já as reações graves devem ser manejadas como anafilaxia grave.

Alergia medicamentosa

Reações adversas a drogas são comuns, mas verdadeiras reações de hipersensibilidade representam menos de 10% dos casos. A penicilina é a droga mais frequentemente implicada em reações alérgicas verdadeiras e representa cerca de 90% de todas as reações alérgicas a drogas. As reações são semelhantes às reações de doença de imunocomplexos ou do soro; são muito comuns sulfametoxazol-trimetropim e certas cefalosporinas. A reação pode durar várias semanas e as manifestações incluem mal-estar generalizado, febre, artralgias, artrite, prurido, urticária e erupções. Reações citotóxicas, como anemia hemolítica autoimune induzida por penicilina, também podem ocorrer. Reações graves, como as observadas na síndrome de Stevens-Johnson, e necrólise epidérmica tóxica também são possíveis. Da mesma forma, também podem ocorrer complicações pulmonares, incluindo broncoespasmo e obstrução das vias aéreas.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Bisschopp MB, et al. Anaphylaxis. Current Opinion Critical Care. 2012;18:308-17.
2. Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part II. Treatment, follow-up, and special situations. J Investig Allergol Clin Immunol. 2011;21:422.
3. Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part I. Classification, epidemiology, pathophysiology, genetics, clinical symptoms, and diagnosis. J Investig Allergol Clin Immunol. 2011;21:333.
4. Campbell RL, Kelso JM. Anaphylaxis: Acute diagnosis. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 26 fev. 2018.
5. Campbell RL, Kelso JM. Anaphylaxis: Emergency treatment. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 26 fev. 2018.
6. Campbell RL, Li JT, Nicklas RA, et al. Emergency department diagnosis and treatment of anaphylaxis: a practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol. 2014;113:599.
7. Joint Task Force on Practice Parameters. The diagnosis and management of urticaria: a practice parameter part I: acute urticaria/angioedema part II: chronic urticaria/angioedema. Joint Task Force on Practice Parameters. Ann Allergy Asthma Immunol. 2000;85:521.
8. Lieberman PL. Anaphylaxis. In: Adkinson NF Jr, Bochner BS, Busse WW, et al. (eds.). Middleton's allergy: Principles and practice. 7. ed. St. Louis; 2009. p. 1027.
9. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilo MB, Brockow K, Fernandez Rivas M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergy. 2014;69(8):1026-45.
10. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report – Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. J Allergy Clin Immunol. 2006;117:391.
11. Sánchez-Borges M, Asero R, Ansotegui IJ, et al. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective. World Allergy Organ J. 2012;5:125.
12. Simons KJ, Simons FE. Epinephrine and its use in anaphylaxia: current issues. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2010.
13. Wilkerson RG. Angioedema in the emergency department: An evidence-based review. EM Practice. 2012;14(11).

14

Delirium

Carine Carrijo de Faria
Heraldo Possolo de Souza
Rodrigo Antonio Brandão Neto
Flavia Barros de Azevedo

Pontos importantes

- *Delirium* é um estado confusional agudo caracterizado por distúrbio de atenção e consciência que se desenvolve de forma aguda e tende à flutuação.
- Condição bastante comum em idosos (> 70 anos) com baixa reserva cognitiva e associada de forma independente a aumento de mortalidade em pacientes internados, além de potente fator de risco para complicações e aumento de tempo de internação.
- Fatores predisponentes incluem idade > 70 anos, sexo masculino e acidente vascular cerebral (AVC) prévio, entre outros. O mais importante fator precipitante são infecções, mas pode ser causado por alterações metabólicas, medicações, pós-operatório, entre outras condições.
- Devemos considerar o diagnóstico de *delirium* sempre que se manifestarem os seguintes sintomas: alteração de nível de consciência e de cognição com flutuação e evolução em curto período de tempo.
- CAM e bCAM são ferramentas importantes para o diagnóstico de *delirium* no departamento de emergência.
- Pacientes com *delirium* apresentam quadro agudo, flutuante, cujo diagnóstico pode ser feito clinicamente. No entanto, pode ser confundido com doenças neurológicas ou psiquiátricas, sendo a principal doença psiquiátrica a demência.
- Os exames complementares incluem urina 1, radiografia de tórax e eletrólitos, entre outros exames.
- O tratamento do fator precipitante é decisivo para melhora dos sintomas.
- A terapia não farmacológica é a primeira linha para o manejo do *delirium*.
- O tratamento farmacológico, quando necessário, dirige-se ao sintoma. As drogas de escolha nesse caso são os neurolépticos e seu uso deve ser limitado aos pacientes com *delirium* hiperativo e agitação.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

Delirium é definido como um estado de rebaixamento do nível de consciência, de início súbito ou de evolução rápida, com flutuações em sua evolução e podendo estar associado a agitação e alucinações. Ocorre mais comumente em idosos (> 70 anos) com baixa reserva cognitiva, como complicação de outros distúrbios, sejam eles infecciosos, tóxicos ou metabólicos.

Um terço dos pacientes internados por problemas médicos gerais apresenta *delirium*, sendo que 50% na admissão e os outros 50% durante internação. A incidência varia de 15 a 25% em pacientes idosos submetidos a cirurgias de grande porte, e até 75% em pacientes em UTI sob ventilação mecânica. É diagnosticado em 10 a 15% dos idosos atendidos em serviço de emergência e em 85% dos pacientes sob cuidados paliativos exclusivos. Além disso, pacientes que desenvolvem *delirium* ficam internados mais tempo, são mais institucionalizados e têm maior mortalidade.

O *delirium* é o mais comum distúrbio mental agudo em pacientes internados em hospitais gerais e custa mais de 160 bilhões de dólares ao ano nos Estados Unidos. É muito frequente no ambiente hospitalar, particularmente em unidades de terapia intensiva (> 75% dos pacientes idosos); embora sua prevalência na comunidade seja baixa (1-2%), é uma causa importante de procura do departamento de emergência (DE).

O *delirium* é evitável em 30-40% dos casos, sendo cada vez mais utilizado como um indicador

de qualidade de cuidados de saúde para idosos. O seu aparecimento é associado com baixa reserva cognitiva, isto é, pacientes com deficiência na resposta cerebral a fatores externos, sendo um marcador de reserva cerebral diminuída ou vulnerável.

Delirium está associado ao aumento da mortalidade de forma consistente em todas as populações de pacientes não cirúrgicos. Em comparação com aqueles que não desenvolvem alteração do nível de consciência, pacientes que desenvolvem *delirium* na UTI têm de duas a quatro vezes maior risco de morte e sua ocorrência está associada ao aumento das taxas de declínio cognitivo, admissão em instituições de longa permanência e mortalidade.

Evidências sugerem que a trajetória normal de envelhecimento cognitivo pode não ser uma queda linear, mas sim uma série de declínios pontuais e recuperações em reação a grandes insultos como episódios de *delirium*.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia do *delirium* é complexa, multifatorial e ainda pouco esclarecida. São descritas alterações nas vias de sinalização inflamatórias e metabólicas, bem como em neurotransmissores.

De maneira geral, sabemos que as manifestações dos diferentes insultos ao organismo (infecções, alterações metabólicas) em idosos tendem a se apresentar de maneira inespecífica, usualmente com descompensação em órgãos de menor reserva; no caso de idosos com demência, o cérebro seria este órgão-alvo, sendo, portanto, o *delirium* uma manifestação comum nesse grupo de pacientes.

No entanto, os mecanismos exatos causadores da doença ainda não estão claros. Sabemos que os pacientes com *delirium* apresentam alterações tanto corticais como subcorticais e que fatores precipitantes como drogas, distúrbios eletrolíticos, hipóxia e infecção podem também alterar a neurotransmissão. Potencialmente muitos neurotransmissores estão envolvidos, mas a deficiência de colinérgicos ou o excesso de dopamina parecem estar particularmente relacionados com a síndrome.

Um fator importante no desencadeamento do *delirium* parece ser a ativação de uma resposta inflamatória, tanto local como sistêmica. O aumento de citocinas inflamatórias circulantes pode levar à ativação endotelial, alteração do fluxo sanguíneo local (com consequente hipoxemia) e apoptose neuronal. A consequência é uma diminuição da atividade neuronal e nível de consciência flutuante.

Na verdade, em vista da causalidade multifatorial complexa do *delirium*, cada episódio provavelmente tem um conjunto único de fatores associados. Assim, uma única causa ou mecanismo para delírio provavelmente não explica a maioria dos casos.

Os fatores de risco para *delirium* são classificados em predisponentes (Tabela 1) e precipitantes (Tabela 2). Quanto mais fatores predisponentes presentes, menores precisam ser os fatores precipitantes para levar ao aparecimento do *delirium*.

Em pacientes clínicos, polifarmácia (uso de mais de três medicações), uso de drogas psicoativas e restrições físicas foram os fatores principais, conferindo um risco aumentado de 4-5 vezes, comparados aos pacientes que não tinham esses fatores de risco.

O fator precipitante mais comum do *delirium* é a infecção (16 a 67% dos casos), com a pneumonia e a infecção do trato urinário sendo as principais etiologias. Alterações metabólicas, em particular do sódio e cálcio, uso de drogas, abstinência a medicações e patologias intracranianas vêm logo a seguir como os mais importantes fatores precipitantes.

Como veremos a seguir, as principais medidas a serem tomadas em pacientes em *delirium* são a identificação e o tratamento dos fatores precipitantes. Assim, ter em mente essas causas é bastante importante.

TABELA 1 Fatores de risco predisponentes para o desenvolvimento de *delirium*

▪ Idade > 70 anos
▪ Diagnóstico prévio de demência
▪ Imobilidade
▪ Doença de Parkinson
▪ Perda de funcionalidade
▪ Condições coexistentes diversas (doença renal, doença hepática...)
▪ Alterações visuais ou auditivas (potencialmente reversíveis)
▪ Depressão
▪ Acidente vascular cerebral prévio
▪ Abuso de álcool
▪ Polifarmácia
▪ Sexo masculino
▪ História prévia de *delirium*

TABELA 2 Fatores desencadeantes do *delirium*

	Doença
SNC	TCE, encefalopatia hepática, AVC, hematomas subdurais, hemorragias subaracnóideas, hidrocefalias, infecções (meningites, encefalites, abscesso, neurossífilis)
Distúrbios metabólicos	Uremia, anemia, hipoxemia, hipoglicemia/hiperglicemia, avitaminoses, distúrbios hidroeletrolíticos, desequilíbrio acidobásico, desidratação
Doenças cardiopulmonares	IAM, IC, arritmia cardíaca, choque e insuficiência respiratória
Infecções sistêmicas	Pneumonias, ITU, infecções cutâneas, abdominais
Doenças neoplásicas	Tumores primários ou metastáticos do SNC, infiltração meníngea, síndromes paraneoplásicas
Outras etiologias	Abstinências (álcool, psicotrópicos), desregulação térmica, estado pós-operatório, restrição física, sondagem vesical de demora, déficit visual, gravidade da doença de base, desnutrição, introdução de três medicações novas, iatrogenia

AVC: acidente vascular cerebral; IAM: infarto agudo do miocárdio; IC: insuficiência cardíaca; ITU: infecção do trato urinário; SNC: sistema nervoso central; TEC: trauma cranioencefálico.

ACHADOS CLÍNICOS

O diagnóstico de *delirium* é feito, basicamente, através do quadro clínico. Ainda não existe nenhum exame laboratorial que seja marcador da doença.

No entanto, alguns estudos afirmam que apenas 12 a 35% dos episódios de *delirium* são reconhecidos clinicamente, o que sugere a necessidade do emergencista de manter um alto índice de suspeição da condição em pacientes vulneráveis e com fatores predisponentes.

Assim, a história é essencial. Nela deve-se determinar a condição do paciente em casa, principalmente em relação ao seu estado cognitivo e dependência para realizar atividades diárias. Atentar sempre para história de piora recente.

Algumas características são essenciais para o diagnóstico de *delirium*:

- Alteração na atenção.
- Evolução em período relativamente curto de tempo.
- Novas alterações cognitivas (memória, linguagem, desorientação, percepção).
- As alterações não podem ser explicadas pelas condições preexistentes do paciente.
- Evidência na história, no exame físico ou em exames complementares de condições que poderiam precipitar *delirium*.

Outras alterações importantes incluem:

- Mudanças comportamentais, com o paciente podendo se apresentar hiperativo ou hipoativo.
- Alterações emocionais associadas.
- Curso flutuante dos sintomas.
- Perda de funcionalidades de apoio.
- Distúrbio no ciclo vigília-sono.
- Distúrbios de percepção (alucinações ou ilusões), delírios.
- Distúrbio psicomotor (hipoatividade ou hiperatividade).
- Comportamento impróprio e labilidade emocional.

O reconhecimento do transtorno exige rastreio cognitivo breve e observação clínica. O instrumento mais utilizado para avaliar *delirium* é o *Confusion Assessment Method* (CAM), ferramenta que foi validada em múltiplos estudos com sensibilidade de 94%, especificidade de 89% e alta confiabilidade entre avaliadores. O CAM é sumarizado na Tabela 3.

O CAM, por motivos didáticos, pode ser resumido a suas manifestações fundamentais, como descrito na Tabela 4.

No DE podemos utilizar uma versão resumida do CAM, que é o *Brief Confusion Assesment Method* ou bCAM, com maior sensibilidade diagnóstica (82%) e que podemos visualizar na Figura 1.

Idealmente, deve-se realizar uma breve avaliação cognitiva do paciente. Testes formais de triagem cognitiva como o pequeno questionário Mini-Mental ou a Avaliação Cognitiva de Montreal podem ser aplicados. Quando o tempo é muito escasso, pode-se procurar avaliação da orientação temporoespacial e uma tarefa de atenção, nomean-

TABELA 3 Escala de avaliação de *delirium Confusion Assessment Method* (CAM)

Diagnostica-se *delirium* se os itens 1 e 2 estiverem presentes, associados à presença dos itens 3 ou 4. Outras alterações (itens 5 a 9) também podem estar presentes
1. Início agudo Há evidência de uma mudança aguda no estado mental de base do paciente?
2. Distúrbio da atenção a. O paciente teve dificuldade em focalizar sua atenção, por exemplo, distraiu-se facilmente ou teve dificuldade em acompanhar o que estava sendo dito? b. Se presente ou anormal, esse comportamento variou durante a entrevista, isto é, tendeu a surgir e desaparecer ou aumentar e diminuir de gravidade? c. Se presente ou anormal, descreva o comportamento.
3. Pensamento desorganizado O pensamento do paciente era desorganizado ou incoerente, com a conversação dispersiva ou irrelevante, fluxo de ideias pouco claro ou ilógico, ou mudança imprevisível de assunto?
4. Alteração do nível de consciência Em geral, como você classificaria o nível de consciência do paciente? Alerta (normal), vigilante (hiperalerta, hipersensível a estímulos ambientais, assustando-se facilmente), letárgico (sonolento, facilmente acordável), estupor (dificuldade para despertar), coma, incerto?
5. Desorientação O paciente ficou desorientado durante a entrevista, por exemplo, pensando que estava em outro lugar que não o hospital, que estava no leito errado, ou tendo noção errada da hora do dia?
6. Distúrbio (prejuízo) da memória O paciente apresentou problemas de memória durante a entrevista, como incapacidade de se lembrar de eventos do hospital, ou dificuldade para se lembrar de instruções?
7. Distúrbios de percepção O paciente apresentou sinais de distúrbios de percepção, por exemplo, alucinações, ilusões ou interpretações errôneas (pensando que algum objeto fixo se movimentava)?
8a. Agitação psicomotora Durante a entrevista, o paciente apresentou aumento anormal da atividade motora, como agitação, beliscar de cobertas, tamborilar com os dedos ou mudança súbita e frequente de posição? 8b. Retardo psicomotor Durante a entrevista, o paciente apresentou diminuição anormal da atividade motora, como letargia, olhar fixo no vazio, permanência na mesma posição por longo tempo, ou lentidão exagerada de movimentos?
9. Alteração do ciclo sono-vigília O paciente apresentou sinais de alteração do ciclo sono-vigília, como sonolência diurna excessiva e insônia noturna?

TABELA 4 Instrumento para diagnóstico de *delirium*: *Confusion Assessment Method* (CAM)

1	Mudança aguda no *status* mental com curso flutuante
2	Desatenção
3	Pensamento desorganizado
4	Alteração de nível de consciência
O diagnóstico de *delirium* requer a existência das apresentações 1 e 2, mais 3 ou 4.	

do os dias da semana (nenhum erro deve ser permitido) ou meses do ano (um erro deve ser permitido), fazer contas de diminuição com o número 7 (um erro deve ser permitido para cinco subtrações), recitação de números (normalmente três ou mais).

EXAMES COMPLEMENTARES

Como dito, ainda não existe um marcador capaz de diagnosticar *delirium*. Os exames complementares são indicados para o diagnóstico da causa precipitante ou fazer o diagnóstico de outras causas de rebaixamento do nível de consciência.

Todos os pacientes que apresentam *delirium* devem ser rastreados para alterações agudas fisiológicas como hipoxemia, hipoglicemia, acidose respiratória e metabólica. São exames considerados úteis:

- Eletrólitos, glicemia, cálcio, hemograma completo e urina 1 com urocultura.
- Exames toxicológicos e dosagem do nível sérico de medicações como digoxina, lítio se o paciente estiver em uso.
- Gasometria arterial: tanto a alcalose como a acidose podem estar associadas a *delirium*.

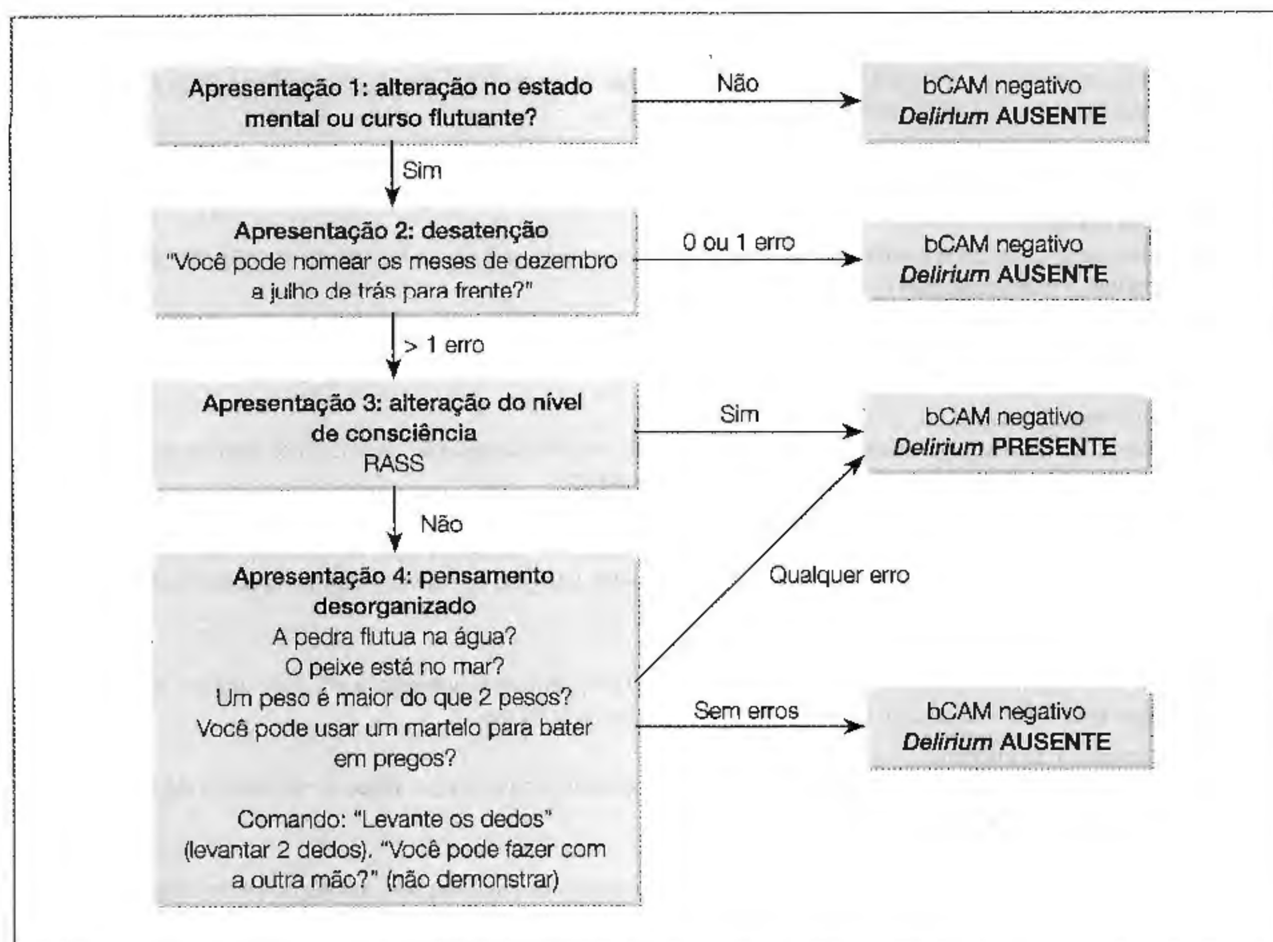


FIGURA 1 bCAM.

- Exames hepáticos se história compatível.
- Função tireoidiana e dosagem de vitamina B12, se declínio cognitivo relativamente indolente.
- Radiografia de tórax.
- Eletrocardiograma (ECG) em pacientes com arritmias ou dor torácica ou sinais de insuficiência cardíaca.

Os exames de neuroimagem (tomografia) devem ser indicados em todos os pacientes com sinais neurológicos focais, ou quando o *delirium* continua inexplicado após investigação inicial. O eletroencefalograma (EEG) tem pouca sensibilidade e especificidade para avaliação do *delirium*, mas pacientes com *delirium* têm um padrão característico de desaceleração difusa com o aumento da atividade theta e delta e má organização do ritmo de base, com o qual correlaciona a gravidade do *delirium*.

Particularmente, o EEG pode ser útil:

- Na diferenciação de causas funcionais ou orgânicas de transtornos psiquiátricos em pacientes nos quais essa avaliação somente clínica é difícil.
- Avaliação da deterioração do estado mental em pacientes com demência.
- Identificação das crises ocultas (por exemplo, estado de mal não convulsivo, crises parciais complexas atípicas).

Além dos pacientes com sintomas neurológicos focais agudos (como os pacientes com hemorragias ou acidentes vasculares cerebrais com *delirium*), exames de neuroimagem como a tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) devem ser realizados em trauma, febre e encefalite suspeita, ou consciência diminuída de causa não identificada.

Quando meningite, encefalite ou hemorragia subaracnóidea são suspeitas, a punção lombar pode ser indicada. A punção lombar ainda pode ser realizada em pacientes com cefaleia e meningismo, suspeita de encefalite e em *delirium* persistente ou quando nenhuma causa pode ser identificada.

É necessário ressaltar que cerca de 98% dos episódios de *delirium* têm uma causa médica identificada. Assim, os exames laboratoriais devem se

dirigir à possível causa de descompensação e podem não se limitar aos citados anteriormente.

CLASSIFICAÇÃO

Os episódios de *delirium* podem ser classificados em:

- *Delirium* hipoativo: pacientes apresentam-se apáticos e pouco reativos a estímulos; representa 19 a 71% dos episódios de *delirium*.
- *Delirium* hiperativo: pacientes com agitação e hiperatividade; representa 15 a 47% dos episódios de *delirium*.
- *Delirium* misto: alterna entre as duas formas; representa de 43 a 56% dos episódios de *delirium*.

As manifestações eletroencefalográficas do *delirium* hipoativo e hiperativo não diferem entre si. Os questionários de sintomas tendem a ter mais sintomas hiperativos representados nas pontuações do que sintomas hipoativos, o que tende a levar a impressão do *delirium* hiperativo como mais grave, mas isso não é definido pela literatura. O *delirium* hipoativo não deve ser medicado com neurolépticos e nenhuma das duas formas de *delirium* se beneficia do uso de inibidores da acetilcolinesterase.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Pacientes com *delirium* apresentam quadro agudo, flutuante, cujo diagnóstico pode ser feito clinicamente.

No entanto, podem ser confundidos com doenças neurológicas ou psiquiátricas e, portanto, é preciso levar em conta alguns outros diagnósticos diferenciais (Tabela 5, 6 e 7).

A principal diferenciação do *delirium* é entre demência, doença psiquiátrica e *delirium* (sumarizada na Tabela 5). Os critérios DSM-IV que diferenciam *delirium* e demência são sumarizados na Tabela 6.

Devemos lembrar ainda das medicações que podem causar quadros de *delirium*, que estão sumarizados na Tabela 8.

TRATAMENTO

O diagnóstico de *delirium* pode ser considerado uma emergência ameaçadora à vida. A avaliação no

TABELA 5 Diferenças entre quadros de *delirium*, demência e doença psiquiátrica

Característica	*Delirium*	Demência	Doença psiquiátrica
Instalação	Abrupta	Lenta	Abrupta
Evolução em 24 horas	Flutuante	Estável	Estável
Atenção	Reduzida	Sem alterações	Pode estar alterada
Consciência	Flutuação: reduzida a hiperalerta	Normal	Pode estar alterada
Orientação	Alterada	Alterada	Pode estar alterada
Memória	Alterada	Alterada	Normal, mas pode ser difícil de avaliar
Percepção	Alucinações visuais e raramente auditivas	Intacta	Alucinações usualmente auditivas
Pensamento	Desorganizado	Vago	Pode estar alterado e delirante
Linguagem	Lentificada	Dificuldade em achar as palavras	Pode estar alterada
Alteração de movimentos	Pode ter *flapping*	Usualmente sem alterações	Sem alterações, exceto se secundárias a medicações

TABELA 6 Critérios DSM-IV

a. Distúrbio de consciência com redução da capacidade para focalizar, sustentar e dividir atenção
b. Modificação cognitiva ou distúrbio de percepção não relacionado à demência preexistente
c. O quadro clínico se desenvolve em período curto de tempo (horas ou dias) e tende a apresentar curso flutuante ao longo do dia
d. Existe evidência por história, exame físico, exames laboratoriais de que o distúrbio é diretamente causado por consequências de uma doença clínica, intoxicação ou efeito adverso de drogas, síndrome de abstinência ou múltiplos fatores.

TABELA 7 Outros diagnósticos diferenciais de *delirium*

Síndrome	Diferencial
Síndromes neurológicas	
Afasia de Wernicke	O problema é restrito à linguagem, enquanto outros aspectos da função mental estão intactos
Disfunção bitemporal	O déficit é restrito à memória
Lesões bifrontais	Lesões frontais à imagem
AVCs	Apresentam sinais localizatórios
Encefalites	Sinais de infecção
Status epilepticus não convulsivo	Se suspeitado, indicar EEG
Demência	Apresenta evolução mais lenta
Doenças psiquiátricas primárias	
Depressão	Presença de disforia e menos flutuação
Psicose	Alteração do conteúdo do pensamento, história de surtos

AVC: acidente vascular cerebral; EEG: eletroencefalograma.

TABELA 8 Drogas que podem causar *delirium* em idosos

Droga	Mecanismo de efeito adverso	Substituto ou estratégia alternativa	Comentários
Benzodiazepínicos	Sedação SNC e abstinência	Protocolo não farmacológico	Se paciente já faz uso domiciliar, mantenha ou reduza a dose, não descontinuar abruptamente
Opioides (especialmente meperidina)	Sedação SNC, toxicidade anticolinérgica, constipação	Analgesia local/regional, medicações analgésicas não psicoativas (AINEs), reservar opioides para dor grave	Considerar risco-benefício: dor não controlada gera *delirium*; insuficiência renal possui risco elevado para efeito adverso; naloxone para *overdoses* graves
Sedativos hipnóticos não benzodiazepínicos (p. ex., zolpidem)	Sedação SNC e abstinência	Protocolo não farmacológico	
Álcool	Sedação SNC e abstinência	Se paciente usuário crônico, monitorize e use benzodiazepínicos para sintomas de abstinência	Anamnese deve incluir questionamento sobre uso de álcool
Anti-histamínicos (especialmente 1ª geração – p. ex., difenidramina)	Toxicidade anticolinérgica	Protocolo não farmacológico, anti-histamínico não sedativo para alergias	Anamnese deve abordar história de uso
Anticolinérgicos (p. ex., oxibutinina)	Toxicidade anticolinérgica	Baixas doses ou estratégia comportamantal para incontinência urinária (diurese de horário)	*Delirium* é incomum em baixas doses
Anticonvulsivantes (p. ex., primidona, fenobarbital e fenitoína)	Sedação SNC	Agente alternativo ou considerar suspender, caso paciente com baixo risco de convulsões e sem episódio recente	*Delirium* pode ocorrer independentemente da concentração terapêutica das drogas
Antidepressivos tricíclicos (p. ex., amitriptilina, imipramina)	Toxicidade anticolinérgica	Inibidores da recaptação de serotonina, aminotricíclicos secundários (p. ex., nortriptilina)	Novos agentes (p. ex., duloxetina) são tão eficazes quanto aminas terciárias para dor crônica

(continua)

TABELA 8 Drogas que podem causar *delirium* em idosos (*continuação*)

Droga	Mecanismo de efeito adverso	Substituto ou estratégia alternativa	Comentários
Bloqueadores H2 de histamina	Toxicidade anticolinérgica	Baixas doses ou substituir por antiácidos ou IBP	Efeitos relacionados sobretudo com altas doses intravenosas
Agentes antiparkinsonianos (p. ex., levodopa, amantadina)	Toxicidade dopaminérgica	Reduzir doses ou ajustar doses de horário	Efeitos dopaminérgicos ocorrem primariamente em doença avançada ou altas doses
Antipsicóticos (sobretudo típicos de baixa potência – p. ex., clorpromazina)	Toxicidade anticolinérgica e sedação SNC	Descontinuar ou, se necessário, usar baixas doses de agentes de alta potência	Considerar cuidadosamente risco-benefício do uso no *delirium*
Barbitúricos	Sedação SNC e síndrome de abstinência	Descontinuação gradual ou substituição por benzodiazepínico	Evitar descontinuação abrupta ou inadvertida

AINE: anti-inflamatórios não esteroides; IBP: inibidores da bomba de prótons; SNC: sistema nervoso central.

DE deve ser dirigida ao diagnóstico sindrômico de *delirium* (ver anteriormente) e, se confirmado, à causa precipitante do quadro (Figura 1).

Em pacientes que chegam na sala de emergência confusos é importante realizar imediatamente a mensuração da glicemia capilar e garantir que os sinais vitais estejam estáveis, com suporte circulatório e respiratório conforme a necessidade. Suplementação de tiamina também é recomendada em todos os pacientes com *delirium* nos quais não se possa excluir possível desnutrição ou alcoolismo.

A abordagem terapêutica varia conforme o fator precipitante do quadro de *delirium*. Eliminar o fator precipitante é o primeiro e principal objetivo do tratamento dos pacientes em *delirium*, porém a terapêutica não se limita a essa medida.

Em geral, a abordagem não farmacológica também é uma estratégia de primeira linha. São fundamentais:

- A interrupção ou redução da dose de anticolinérgico e drogas psicoativas.
- Controle da dor ou outros sintomas que possam estar incomodando o paciente (lembrar, por exemplo, de retenção urinária em homens).
- Envolvimento de familiares para reorientação e conforto.
- Abordagens não farmacológicas para o sono e o relaxamento.
- Criação de um ambiente tranquilo, suave, quente.

Fatores ambientais são importantes no manejo do *delirium*. Intervenções para melhorar a orientação e reduzir a privação de sensório incluem relógios, calendários, uso de óculos e aparelhos auditivos, visita de familiares, ambiente escuro e calmo no hospital durante a noite.

Outras intervenções não farmacológicas úteis incluem o uso de protetores de ouvido durante a noite, que foi moderadamente eficaz em um estudo em UTI. Protocolos de sono podem ajudar a melhorar os sintomas.

Deve ser introduzida a monitorização de débito intestinal e urinário, sem uso de sonda vesical de demora, exceto em pacientes com retenção urinária. A constipação pode ser prevenida pelo uso de laxativos, sendo essencial em pacientes em uso de analgésicos opioides.

Tentar tirar o paciente do leito em cadeiras e estimular a deambulação pode prevenir atelectasias e úlceras de pressão.

O tratamento farmacológico deve ser limitado a pacientes muito agitados, principalmente quando interrupção de terapias essenciais (ventilação mecânica, cateteres de diálise) ou automutilação são um risco, ou em pacientes com sintomas psicóticos e delirantes.

Assim, o tratamento farmacológico pode ser necessário no contexto de distúrbios perceptórios, pensamentos ilusórios ou quando o comportamento do paciente se torna ameaçador para ele próprio ou para terceiros (Tabela 9).

Benzodiazepínicos possuem indicações específicas, como *delirium* associado a álcool ou abstinência de benzodiazepínico. Para outras situações, agentes antipsicóticos possuem melhor risco-benefício.

TABELA 9 Tratamento farmacológico do paciente com *delirium* e agitação

Agente	Classe	Dose	Via	Grau de sedação	Risco de SEP	Efeito adverso	Comentários
Haloperidol	AP típico	Inicial: 0,25-0,5 mg Máxima: 3 mg	Oral, IM, IV	Baixo	Alto	Risco ↑ SEP se dose > 3 mg; aumento do intervalo QT em via IV	Longo histórico no uso para *delirium*; Preferencialmente via IM
Risperidona	AP atípico	Inicial: 0,25-0,5 mg Máxima: 3 mg	Oral, IM	Baixo	Alto	Risco SEP pouco menor que Haldol® em doses	Muito similar ao haloperidol
Olanzapina	AP atípico	Inicial: 2,5-5 mg Máxima: 20 mg	Oral, SL, IM	Moderado	Moderado	Mais sedativo que Haldol®	Via oral menos efetiva para manejo de sintomas agudos
Quetiapina	AP atípico	Inicial: 12,5-25 mg Máxima: 50 mg	Oral	Alto	Baixo	Risco de hipotensão; muito mais sedativo que Haldol®	Uso com cuidado em pacientes com parkinsonismo
Lorazepam	BZD	Inicial: 0,25-0,5 mg Máxima: 2 mg	Oral, IM, IV	Muito alto	Nenhum	Mais excitação paradoxal e depressão respiratória que Haldol®	Agente de 2ª linha: uso em abstinência de sedativos ou alcóolica ou se história de síndrome neuroléptica maligna

AP: antipsicótico; BZD: benzodiazepínico.

Os antipsicóticos não reduzem mortalidade ou tempo de internação e nem apresentam melhora cognitiva em pacientes com *delirium*, mas podem melhorar o quadro de agitação e hiperatividade. A opção pelo seu uso deve considerar um balanço entre a necessidade de controle de sintomas e o risco de sedação e complicações induzidas por eles.

A escolha do agente antipsicótico deve levar em conta os efeitos adversos, considerando que estudos recentes mostraram efetividade similar. No entanto, em função da longa experiência de uso, o haloperidol se mantém como fármaco padrão e ainda mais usado, sobretudo para agitação psicomotora. Independentemente da droga de escolha, a dose inicial deve ser baixa, de 1 a 10 mg no caso do haloperidol, em função da grande variabilidade na resposta. Doses adicionais podem ser administradas a cada 30 a 60 minutos até o efeito desejado ser alcançado. Os neurolépticos atípicos como a olanzapina e a risperidona são opções.

Pacientes com *delirium* prolongado podem precisar de doses de manutenção continuadas, 2 a 3 vezes ao dia. Doses maiores que 100 mg de haloperidol em 24 horas devem ser evitadas.

Os benzodiazepínicos, por sua vez, só devem ser utilizados em pacientes em que não for possível conter a agitação de outra maneira. A duração do *delirium* maior que 2-3 dias tem implicação prognóstica, com resultados mais pobres do que os episódios transitórios, que são muitas vezes causados por drogas psicoativas.

Deve-se lembrar, entretanto, que um crescente número de estudos mostra que o uso dessas medicações está associado a aumento da duração do episódio de *delirium*. Assim, o tratamento farmacológico deve ser descontinuado o mais precocemente.

A contenção física, comumente usada, está associada a maior injúria e deve ser evitada. Se indicada, deve ser descontinuada o mais precocemente possível.

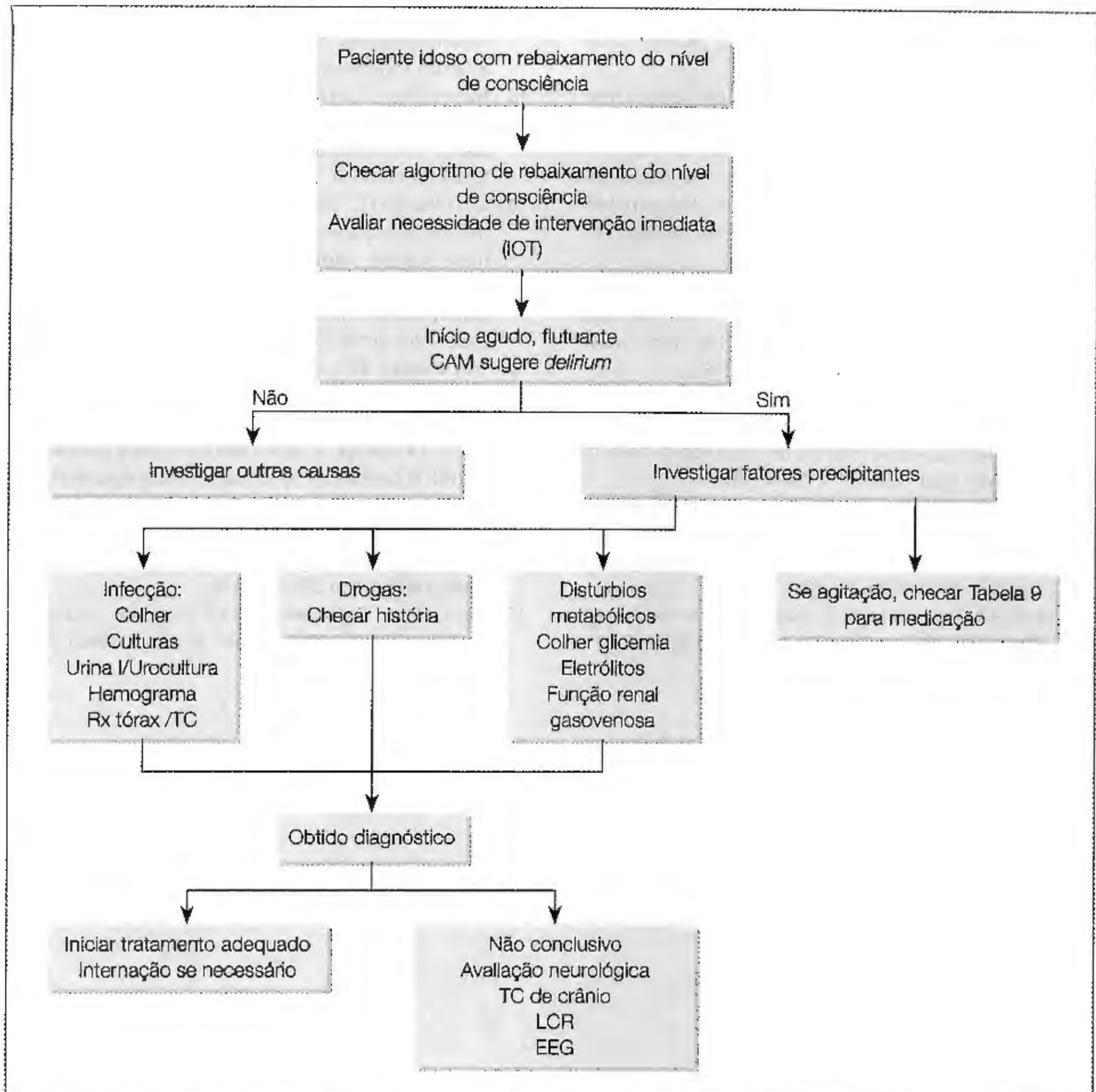


FIGURA 2 EEG: eletroencefalograma; IOT: intubação orotraqueal; LCR: líquido cefalorraquidiano; TC: tomografia de crânio.

INDICAÇÕES DE INTERNAÇÃO, TERAPIA INTENSIVA E SEGUIMENTO

Pacientes com *delirium* devem sempre ser tratados em regime de internação hospitalar. Uma vez identificado e tratado o fator precipitante e controlada a agitação do paciente (se houver), a alta hospitalar pode ser considerada, mesmo que o paciente não tenha ainda retornado completamente a suas condições basais (o que pode não mais ocorrer, devido ao declínio cognitivo crônico associado ao *delirium*).

As indicações de UTI são dependentes dos fatores precipitantes de *delirium* (p. ex., sepse grave, distúrbio eletrolítico etc.).

O *delirium* é um indicador de fragilidade e todos os pacientes necessitam de seguimento ambulatorial após a alta hospitalar.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Alexander SA, et al. Interleukin 6 and apolipoprotein E as predictors of acute brain dysfunction and survival in critical care patients. Am J Crit Care. 2014;23(1):49-57.
2. Cheng F, Yuan Q, et al. The prognostic value of serum neuron-specific enolase in traumatic brain injury: systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2014;9(9):e106680.
3. de Rooij SE, van Munster BC, et al. Cytokines and acute phase response in *delirium*. J Psychosom Res. 2007;62(5):521-5.

4. Egberts A, Wijnbeld EH, et al. Neopterin: a potential biomarker for *delirium* in elderly patients. Dement Geriatr Cogn Disord. 2015;39(1-2):116-24.
5. Ely EW, Shintani A, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. JAMA. 2004;291(14):1753-62.
6. Francis J, Young B. Diagnosis of delirium and confusional states. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 20 jun. 2018.
7. Francis J. *Delirium* and acute confusional states: Prevention, treatment and prognosis. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 20 jun. 2018.
8. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegal AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. Ann Intern Med. 1990;113(12):941-8.
9. Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. Lancet. 2014;383:911.
10. Jackson P, Khan A. Delirium in critically ill patients. Crit Care Clin. 2015;31(3):589-603.
11. Khan BA, Zawahiri M, et al. Biomarkers for delirium – a review. J Am Geriatr Soc. 2011;59(Suppl 2):S256-61.
12. Maldonado JR. Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways. Am J Geriatr Psychiatry. 2013;21(12):1190-222.
13. Nasreedine ZS, Philips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. J Am Geriatr Soc. 2005;53(4):695-9.
14. van Meenen LC, van Meenen DM, et al. Risk prediction models for postoperative delirium: a systematic review and meta-analysis. J Am Geriatr Soc. 2014;62(12):2383-90.
15. van Munster BC, Korevaar JC, et al. Serum S100B in elderly patients with and without delirium. Int J Geriatr Psychiatry. 2010;25(3):234-9.
16. van Munster BC, Korevaar JC, et al. Time-course of cytokines during delirium in elderly patients with hip fractures. J Am Geriatr Soc. 2008;56(9):1704-9.
17. Witlox J, Eurelings LS, et al. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. JAMA. 2010;304(4):443-51.
18. Wong N. Managing delirium in the emergency department: Tools for targeting underlying etiology. Emergency Medicine Practice. 2015;17(10).
19. World Health Organization (WHO). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th edition. WHO; 2013.

15

Sedação e analgesia em procedimentos

Lucas Oliveira Marino
Lucas Certain
Rodrigo Passarella Muniz

Pontos importantes

- A utilização de sedativos hipnóticos de rápido início de ação e curta duração permite maior conforto ao paciente e melhores taxas de sucesso em procedimentos.
- Eventos adversos graves são raros. Cuidado especial deve ser tomado em pacientes idosos, com comorbidades e com predição de via aérea difícil.
- Na maioria dos casos, o procedimento pode ser realizado por um único profissional médico auxiliado por enfermagem para administração de medicações e monitorização. Ambos os profissionais devem ser capacitados para tal.
- A monitorização de sinais vitais, saturação de O_2, ritmo cardíaco e idealmente capnografia é fundamental. Pré-oxigenação com O_2 em alto fluxo é recomendável.
- Em pacientes idosos, recomenda-se reduzir a dose inicial do sedativo, infundi-lo mais lentamente e aumentar o intervalo da repetição de *bolus*.
- Propofol, etomidato, midazolam e quetamina são opções frequentemente utilizadas, eficazes e seguras.
- O propofol apresenta excelentes taxas de sucesso, mas possui potencial de hipotensão devido à depressão miocárdica, principalmente em pacientes com múltiplas comorbidades ou previamente instáveis hemodinamicamente.
- O etomidato não possui efeitos na hemodinâmica, porém se associa frequentemente a mioclonias (20-40% dos casos), raramente intensas.
- A quetamina é um sedativo dissociativo que promove analgesia, amnésia e preserva os reflexos protetores das vias aéreas e a respiração espontânea. Reações neuropsiquiátricas emergentes são os eventos adversos mais comuns.
- O midazolam é uma droga mais comumente utilizada com intuito de ansiólise e menos frequentemente com o alvo de sedação profunda.
- A alta hospitalar só pode ser considerada caso o paciente retorne às suas condições basais cognitivas e neuromusculares. Um período mínimo de observação de 30 minutos após última dose de sedativo é necessário.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

O manejo de pacientes em condições hiperagudas frequentemente exige a realização de procedimentos, alguns invariavelmente associados a dor, desconforto e ansiedade. A sedação minimiza essas adversidades, potencialmente facilita sua exceção, limita a duração e aumenta a taxa de sucesso.

A sedação envolve o uso de drogas com atividades analgésica e sedativa de curta ação. A despeito das vantagens citadas, necessita-se, em contrapartida, de cuidadosa atenção à monitorização do paciente durante o procedimento devido ao risco de eventos adversos relacionados aos fármacos.

O grande desafio é fazer com que as experiências dos pacientes sejam o menos traumáticas possível, porém ainda seguras, não se esquecendo da necessidade de otimizar o sucesso do procedimento proposto. Essa situação ganha proporções mais intrigantes quando se destaca a diversidade das reações interindividuais às diferentes intervenções.

O termo tradicionalmente utilizado, "sedação consciente", tornou-se conceitualmente inapropriado, uma vez que uma sedação eficaz habitualmente compromete a consciência. Entende-se, pois, que a sedação é um processo contínuo de difícil divisão útil em estágios clínicos categorizados na prática diária (mínima, moderada, profunda).

Conhecidas as limitações da categorização clínica dos níveis de sedação, a compreensão desse estadiamento mostra-se útil ao expor o comprome-

timento progressivo das funções orgânicas e, portanto, externar os potenciais riscos com os quais o médico assistente deve estar apto a lidar. A Tabela 1 resume os níveis de sedação.

INDICAÇÕES, CONTRAINDICAÇÕES E PRECAUÇÕES

A sedação e a analgesia devem ser consideradas em qualquer procedimento associado a dor, desconforto e ansiedade que limite a sua execução. Ressalta-se que não há indicações absolutas para sua utilização. Isso posto, frequentemente esse recurso é valioso em uma gama enorme de situações, como cardioversão elétrica, endoscopia digestiva, broncoscopia, drenagem de abscessos e punção lombar.

À semelhança das indicações, não há contraindicações absolutas descritas. Muito valiosa, entretanto, é a avaliação de risco de eventos adversos ou complicações. Pacientes com idade avançada, com muitas comorbidades ou com via aérea difícil presumida merecem uma reconsideração quanto ao risco-benefício da utilização da sedação em relação ao procedimento proposto.

Não há uma idade estabelecida acima da qual não se recomenda a sedação. No entanto, as taxas de complicações são progressivamente maiores conforme se avançam as faixas etárias. Por exemplo, doses reduzidas de sedativo-hipnóticos são necessárias para se atingir o alvo de sedação em pacientes acima de 55 anos, provavelmente secundárias a maiores picos séricos que propriamente a mudanças pronunciadas relacionadas à idade na farmacocinética ou na sensibilidade cerebral. Um grande estudo conduzido no departamento de emergência identificou que a idade média de pacientes submetidos à sedação com propofol que apresentaram complicações respiratórias (dessaturação e necessidade de ventilação mecânica) foi 11 anos maior que a de pacientes que não apresentaram complicações. Quanto a eventos adversos hemodinâmicos, o efeito hipotensor do propofol se provou mais pronunciado em idades avançadas, mesmo com picos séricos similares. Em suma, iniciar com doses menores de sedativos, velocidades de administração mais lentas e repetição menos frequente de *bolus* intermitentes são estratégias aconselháveis em pacientes idosos.

As condições clínicas de base também são associadas a maior incidência de eventos adversos. A utilização (não obrigatória, ressalta-se) da escala de *status* físico da American Society of Anesthesiologists (ASA) é apropriada, uma vez que graduações de condições clínicas mais graves que as menores (ASA III ou IV) correlacionam-se a maior taxa de complicações cardiorrespiratórias. As comorbidades mais associadas a esses eventos desfavoráveis são insuficiência cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crônica, doenças neuromusculares e anemia. Acrescenta-se que pacientes com depleção de volume intravascular (desidratação, hemorragia, perda para

TABELA 1 Alterações do nível de consciência

Espectro	Características clínicas
Analgesia	▪ Alívio de dor sem sedação intencional ▪ A alteração do nível de consciência pode sobrevir como evento adverso das drogas utilizadas
Sedação mínima	▪ Permanece a resposta a comandos verbais ▪ Potencial alteração de coordenação e cognição, sem comprometimento ventilatório ou cardiovascular ▪ Usada para facilitar pequenos procedimentos
Analgesia e sedação moderada	▪ O paciente mantém olhos fechados, porém responde a comandos verbais, por vezes somente após estímulo tátil concomitante ▪ Não há comprometimento cardiovascular ou da proteção de via aérea ou cardiovascular
Analgesia e sedação profunda	▪ Depressão do nível de consciência com resposta apenas a estímulos verbais vigorosos e/ou dolorosos ▪ Intervenção para assegurar a proteção de via aérea e a ventilação pode ser necessária; comprometimento cardiovascular é infrequente ▪ É mandatório manter monitorização contínua; comprometimento cardiovascular é infrequente
Anestesia geral	▪ Ausência de resposta a estímulos, mesmo dolorosos, e sem reflexos de proteção de via aérea ▪ Necessita suporte ventilatório e pode ter comprometimento cardiovascular, a depender do perfil das drogas utilizadas
Dissociação	▪ Estado de catalepsia: analgesia profunda e amnésia sem suprimir a proteção da via aérea, a respiração espontânea e a estabilidade cardiopulmonar ▪ A droga mais utilizada para esse fim é a quetamina

o terceiro espaço), circunstância clínica frequente no departamento de emergência, estão sob maior risco de hipotensão relacionada aos sedativos e, portanto, recomenda-se fortemente a otimização da volemia antes do procedimento (isso não significa hiper-hidratar). O sistema de classificação da American Society of Anesthesiologists é exposto na Tabela 2.

As evidências que apoiam a necessidade do jejum para procedimentos são insuficientes. Ao se administrar sedação para procedimentos, médicos emergencistas devem pesar diversos fatores: probabilidade de aspiração conforme os riscos individuais, tempo decorrido da última alimentação e tipo da dieta ingerida, urgência do procedimento, duração e profundidade-alvo da sedação.

A aspiração de grandes volumes gástricos está associada a complicações respiratórias potencialmente graves, mas felizmente é um evento raro nas descrições de sedação e analgesia para procedimentos no departamento de emergência (DE). Eis um dilema de difícil resolução: pacientes que necessitam procedimentos de emergência frequentemente apresentam-se com estômago cheio, porém a abordagem não pode ser postergada. Os *guidelines* da ASA para reduzir o risco de aspiração advêm de opinião de especialistas e de evidências da anestesia geral. Sua reprodutibilidade no DE, pois, tem valor questionável: os critérios de jejum da ASA recomendados para anestesia geral raramente são preenchidos nesse cenário; os procedimentos na emergência não são postergáveis; evidências de que jejum reduz o risco de aspiração são limitadas; via aérea definitiva não necessariamente é protetora para aspiração pulmonar; e ainda a própria manipulação da via aérea para se proceder a intubação aumenta o risco de aspiração.

Bell et al. seguiram 400 pacientes submetidos a sedação para procedimento com propofol. Os investigadores identificaram que 70,5% não obedeciam aos critérios de jejum estabelecidos para ASA e esse grupo não apresentou taxas maiores de complicações (vômitos ou necessidade de intervenção respiratória). O desfecho combinado de eventos respiratórios adversos, definido por apneia transitória, redução da saturação de O_2 abaixo de 95%, frequência respiratória menor que 12 ipm, elevação no CO_2 expirado ($EtCO_2$) maior que 10 mmHg, vômitos e aspiração, incidiu em 22,5% daqueles que não preenchiam os critérios de jejum e em 19,5% daqueles que preenchiam. Não houve nenhum episódio de aspiração ou de necessidade de intubação, de máscara laríngea ou de admissão hospitalar não planejada relacionada à sedação. Ademais, apenas dois episódios de vômitos foram relatados.

O American College of Emergency Physicians (ACEP) orienta que alimentação recente não contraindica nem posterga a sedação e a analgesia para o procedimento. Ratifica, ainda, a ausência de evidência de que o jejum, independentemente da duração, implicou redução do risco de vômito e aspiração. Reconhece, contudo, a necessidade de estudos

TABELA 2 Classificação de *status* físico da American Society of Anesthesiologists (ASA)

Classificação	Definição	Exemplos (não limitados a):
ASA I	Paciente sadio	Saudável, não tabagista
ASA II	Doença sistêmica leve	Doenças leves sem limitação funcional: tabagista ativo, uso social de álcool, gravidez, obesidade, DM/HAS controladas
ASA III	Doença sistêmica grave	Limitação funcional; uma ou mais doenças moderadas a graves. DM ou HAS mal controlados, obesidade mórbida, DPOC, ICC, DRC dialítica, IAM há mais 3 meses
ASA IV	Doença sistêmica grave, qua representa ameaça constante à vida	IAM há menos de 3 meses, ICC com fração de ejeção gravemente reduzida, sapse
ASA V	Paciente moribundo, que não se espera que sobreviva sem a cirurgia	Aneurisma de aorta abdominal/torácica roto, sangramento intracraniano com efeito de massa, disfunção de múltiplos órgãos e sistemas
ASA VI	Paciente com morte encefálica, candidato à doação de órgãos	
E	Acrescentar a letra E a qualquer classe para cirurgia de emergência	

DM: *diabetes mellitus*; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; DRC: doença renal crônica; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IAM: infarto agudo do miocárdio; ICC: insuficiência cardíaca congestiva.

que identifiquem uma população de alto risco com potenciais benefícios de algum tempo de jejum.

Diante das parcas evidências específicas sobre o tema, alguns autores consideram razoável postergar procedimentos não emergenciais em pacientes com estômago cheio e que apresentam via aérea difícil predita ou alto risco de broncoaspiração. Consideram ainda evitar sedação profunda, uma vez que a sedação leve preserva os reflexos de proteção das vias aéreas.

CONSIDERAÇÕES QUANTO À PREPARAÇÃO E À MONITORIZAÇÃO

Requisitos de pessoal

A equipe deve incluir ao menos dois indivíduos: um enfermeiro dedicado a monitorização (capaz de detectar eventos como hipotensão, hipoventilação, hipóxia e arritmias) e um médico emergencista responsável pela execução do procedimento e, obviamente, preparado para lidar com as eventuais complicações cardiorrespiratórias da sedação. Controvérsias existem a respeito da necessidade de mais um médico capacitado voltado especificamente para a monitorização. De fato, muitas séries desenvolvidas no DE designam um indivíduo dedicado exclusivamente a esse fim, partindo-se da premissa de que o aprofundamento excessivo e rápido do nível de sedação pode acarretar complicações potencialmente evitáveis não percebidas pelo médico concentrado na execução do procedimento.

É importante que a instituição assegure que todos os profissionais responsáveis por sedação moderada a profunda sejam capazes de escolher apropriadamente os agentes farmacológicos, de monitorizar o paciente a fim de se diagnosticarem precocemente as complicações e de, em seguida, manejá-las adequadamente. Apesar de ser razoável que alguns pacientes mais complexos necessitem dois médicos envolvidos no procedimento, não há evidências que sustentem essa razoabilidade.

Em uma descrição de 1.028 procedimentos sob sedação no DE, aqueles realizados por um único médico que simultaneamente supervisionava a sedação e fazia o procedimento apresentaram incidência de eventos adversos semelhante aos com dois profissionais.

Equipamentos

Todo equipamento necessário para o manejo de vias aéreas deve estar prontamente disponível à beira do leito. O equipamento necessário inclui aspiradores (aspiração de vômito e secreções orais), dispositivos de via aérea (bolsa-valva-máscara, dispositivos orais e nasais) e equipamentos para proceder com a intubação orotraqueal.

Obviamente, os medicamentos necessários para ressuscitação cardiopulmonar conforme protocolos do ACLS são obrigatórios, assim como agentes reversores (naloxona e flumazenil). Materiais especificamente destinados à monitorização são pormenorizados a seguir.

Pré-oxigenação e monitorização

A resposta do paciente às drogas utilizadas deve ser constantemente reavaliada, inclusive padrão respiratório, estabilidade hemodinâmica, nível de consciência e reação à dor. As escalas classicamente utilizadas em pacientes sob sedação contínua na unidade de terapia intensiva (Ramsey e RASS – *Richmond Agitation Sedation Scale*) não foram estudadas nesse contexto.

A suplementação de oxigênio durante o procedimento é habitualmente recomendada no intuito de se manter as reservas de oxigênio e prevenir a hipoxemia induzida pela hipoventilação. Entretanto, a evidência do benefício é controversa.

Um ensaio clínico duplo-cego randomizou 117 pacientes para receber O_2 a 100% ou ar comprimido por máscara não reinalante a 15 L/min por 5 minutos antes de sedação com propofol para o procedimento. Foi observada menor incidência de hipóxia ($SatO_2$ < 93%) no grupo com pré-oxigenação (19% vs. 41%), enquanto a ocorrência de depressão respiratória ($EtCO_2$ > 50 mmHg ou elevação > 10% do basal) não diferiu entre os grupos. A relevância clínica desse achado é alvo de questionamento.

A capnografia permite a monitorização contínua dos níveis de CO_2 exalado, além de demonstrar graficamente a sua curva. Dessa forma, ao menos em teoria, auxilia no diagnóstico precoce da hipoventilação, uma vantagem naqueles casos em que se monitoriza exclusivamente a $SatO_2$. O $EtCO_2$ é o maior valor do CO_2 medido no final de cada expiração. No intuito de se reduzir eventos respiratórios adversos graves, comumente se recomenda o uso rotineiro da capnografia em sedação e analgesia para procedimentos. Waugh et al. publicaram uma revisão sistemática que incluiu cinco estudos, três dos quais no DE, os quais relataram melhora da performance diagnóstica com

o auxílio da capnografia. Nessa metanálise, a detecção de depressão respiratória com auxílio da capnografia foi 17,6 vezes (IC 95% 2,5-122) mais provável que com a monitorização padrão. Limitações concernentes a variabilidade de definições para hipóxia, depressão respiratória e resultados do capnógrafo devem ser levadas em consideração, ressalvando a intensa heterogeneidade dos estudos incluídos. Assim, o uso rotineiro da capnografia aparentemente reduz a incidência de hipóxia e de eventos respiratórios, porém, embora intuitivo, não há evidências que apontem a redução de eventos adversos graves; portanto, fazem-se necessários mais ensaios clínicos randomizados sobre o tema. Alguns estudos observacionais sugerem que a suplementação de O_2 em baixos fluxos não previne hipoxemia e atrasa a detecção da depressão respiratória quando o $EtCO_2$ não é monitorizado, uma vez que a $SatO_2$ cai após um período prolongado de hipoventilação. Portanto, recomenda-se a suplementação de O_2 em altos fluxos.

MEDICAÇÕES

Nos últimos anos, cresceram as evidências sobre o uso de sedativos em analgésicos para procedimentos no DE, com destaque para quetamina, midazolam, fentanil, propofol e etomidato.

Medicações com curta duração de efeito resultam em períodos limitados de rebaixamento do nível de consciência e, por conseguinte, menor risco de eventos adversos. Outra vantagem remete ao menor período de monitorização intensiva, o que alivia o profissional médico e o enfermeiro habitualmente sobrecarregados no contexto de emergência.

A Tabela 3 resume os aspectos fundamentais dos fármacos utilizados.

Propofol

Diversos estudos asseguram o propofol como uma droga segura e eficaz para procedimentos no DE, testada em uma população amostral que ultrapassa 26.000 pacientes.

É um derivado fenólico lipofílico que ultrapassa a barreira hematoencefálica rapidamente, com efeito sedativo amnésico sem atividade analgésica, iniciado dentro de 40 segundos da infusão e com duração aproximada de 6 minutos. A amnésia dura em média 15,7 minutos em adultos que recebem 1 mg/kg seguido de *bolus* de 0,5 mg/kg até a sedação adequada. A relevância clínica da dor durante o procedimento e a capacidade de recordação dessa sensação é pouco clara. Somente 10 a 12% dos pacientes relatam dor, porém vieses da pré-medicação com opioides limitam a confiabilidade desse baixo percentual. Adiciona-se que a combinação com analgésicos narcóticos pode aumentar as taxas de desfechos desfavoráveis.

Eventos adversos associados ao seu uso no DE incluem: sedação inadequada, hipoxemia, depressão respiratória, obstrução de via aérea, apneia, parada respiratória, instabilidade hemodinâmica, náuseas e vômitos, dor à infusão, admissão não planejada e sedação profunda. De fato, não são específicos ao propofol, mas a qualquer forma de sedação moderada a profunda, na qual sua incidência usualmente não ultrapassa 5%. A necessidade de ventilação com bolsa-valva-máscara é descrita em 3% a 9,4% dos pacientes. Não há relatos de intubação orotraqueal causada por depressão respiratória induzida por propofol. Hipotensão transitória relacionada a depressão miocárdica é uma resposta esperada, porém mais pronunciada em pacientes hipovolêmicos. Miner et al. relataram redução na pressão arterial média em aproximadamente 17% dos casos

TABELA 3 Resumo dos fármacos utilizados para sedação e analgesia em procedimentos

Fármaco	Apresentação	Dose inicial	Início de ação	Duração	Doses adicionais	Infusão
Propofol	10 mg/mL (1%) 20 mg/mL (2%)	0,5-1 mg/kg	Aproximadamente 40 segundos	6 minutos	0,5 mg/kg a cada 3-5 minutos	Lenta
Etomidato	20 mg/10 mL	0,1-0,15 mg/kg	Imediato	5-15 minutos	0,1-0,15 mg/kg a cada 5-15 minutos	30-60 segundos
Midazolam	15 mg/3 mL 50 mg/10 mL	0,1-0,2 mg/kg	2-5 minutos	30-60 minutos	0,02-0,03 mg/kg a cada 2-5 minutos	1-2 minutos
Quetamina	500 mg/10 mL	1-2 mg/kg	Imediato	10-20 minutos	0,25-0,5 mg/kg a cada 5-10 minutos	1-2 minutos
Fentanil	500 μg/10 mL	0,5-1 μg/kg	2-3 minutos	30-60 minutos	0,5-1 μg/kg a cada 2 minutos	Lenta

com comorbidades significativas, enquanto Burton et al. observaram um decréscimo maior que 20% em 3,5% dos 792 pacientes avaliados no DE. Dor à infusão varia entre 2 e 20% das sedações realizadas no DE. Algumas medidas minimizam esse sintoma, como: preferência por infusão na fossa antecubital em vez de em veias das mãos; pré-tratamento com lidocaína intravenosa 0,5 mg/kg associado a um torniquete de borracha posicionado 30 a 120 segundos antes da administração do propofol; pré-tratamento com opioides ou quetamina. Ressalta-se, como mencionado anteriormente, que a pré-medicação com fentanil aumenta a incidência de complicações respiratórias e a melhor dose para prover analgesia com mínimo risco respiratório não foi definitivamente estabelecida. Sugere-se não administrar posologia superior a 0,5 μg/kg.

Um ensaio clínico randomizado não cegado incluiu 146 pacientes que realizaram procedimentos dolorosos no DE. Aqueles com dor antes do procedimento foram medicados com morfina ao menos 20 minutos previamente ao início. Foi testada a pré-medicação com alfentanil 10 μg/kg, que não resultou em diferença na experiência de dor durante o procedimento ou na memória em relação a ele. Os investigadores observaram, ainda, um aumento na proporção de pacientes que necessitaram estímulo para induzir a respiração e julgaram, pois, que a suplementação de opioide não foi benéfica. Uma alternativa segura é a utilização de doses subdissociativas (0,3 mg/kg) de quetamina, por conferirem analgesia e menor risco de depressão respiratória.

Recomenda-se a infusão intravenosa lenta inicial de 0,5 a 1 mg/kg, seguida de *bolus* adicionais de 0,5 mg/kg a cada 3 a 5 minutos, conforme necessário, até que o nível de sedação desejado seja atingido. A farmacocinética não muda em disfunções renais e hepáticas. O próprio fabricante recomenda, em idosos, uma redução de 20% na dose e infusão ainda mais lenta, em 3 a 5 minutos.

Salienta-se que a emulsão lipídica do propofol possui lecitina de ovo e óleo de soja na sua lista de excipientes. Contraindica-se a administração dessa medicação a alérgicos a essas substâncias.

Etomidato

É um sedativo derivado imidazólico sem propriedades analgésicas. À semelhança do propofol, estudos apontam que a pré-medicação com fentanil aumenta o risco de depressão respiratória. Dessa forma, caso se opte pela associação com opioide, sugerem-se doses menores de fentanil (máximo de 0,5 μg/kg). As estratégias para se minimizar dor à infusão não diferem das descritas para propofol.

Diversos ensaios clínicos e estudos observacionais apoiam a utilização de etomidato como uma alternativa segura, sem complicações maiores, e eficaz. Porém, taxas de sucesso no procedimento são menores comparadas às do propofol e às da quetamina.

Recomenda-se a administração intravenosa de 0,1 a 0,15 mg/kg em 30 a 60 segundos, com repetição de *bolus* a cada 3 a 5 minutos, caso necessário. O efeito se inicia quase imediatamente, dura de 5 a 15 minutos e pode ser mais profundo e prolongado em pacientes idosos ou com disfunções renal e hepática.

Reações adversas descritas são mioclonia, depressão respiratória, supressão adrenal, náuseas e vômitos. Especial atenção é dada à mioclonia, supostamente secundária à desinibição subcortical, relatada em 20 a 40% dos pacientes que receberam etomidato para sedação em procedimentos no DE. Trata-se de reação potencialmente dose-dependente, cuja intensidade, embora raramente, pode até limitar a realização do procedimento. Mioclonias graves são conduzidas com midazolam 1 a 2 mg IV a cada 60 segundos até cessarem. Sua prevenção apresenta evidências fracas. Para tanto, alguns trabalhos sugerem coadministração de midazolam, pré-medicação com sulfato de magnésio ou pré-tratamento inicial com doses baixas de etomidato.

Diversos estudos demonstram que doses únicas de etomidato acarretam depressão dos níveis de cortisol sérico por até 24 horas. Entretanto, os níveis habitualmente permanecem dentro do *range* de normalidade e não se encontra relevância clínica desses achados. Não há ensaios clínicos que investigaram a corticossupressão por etomidato, especificamente em sedação para procedimentos.

Uma revisão sistemática constatou uma incidência de aproximadamente 10% de depressão respiratória, definida como queda na $SatO_2$ a níveis menores que 90% ou apneia. Nenhum evento adverso grave foi relatado e resolveu-se rapidamente sem intervenções maiores.

Midazolam

Trata-se do benzodiazepínico mais utilizado para sedação e analgesia em procedimentos. Assim como

o propofol, por ser lipofílico, ultrapassa a barreira hematoencefálica rapidamente. Possui ação ansiolítica e, portanto, é frequentemente utilizado quando se deseja mínima sedação, com duração de efeito mais curta, e não alvos mais profundos, pela evidente superioridade dos agentes previamente citados.

A dose necessária para se atingir adequada sedação varia conforme diversos fatores interindividuais, como altura, idade, tolerância e comorbidades. Recomenda-se a administração intravenosa em 1 a 2 minutos de 0,1 a 0,15 mg/kg. Repetições da mesma dose podem ser realizadas a cada 2 a 5 minutos, conforme necessário. Usualmente, 5 mg são suficientes. A duração da ação é prolongada, de 30 a 60 min, por isso, sua indicação se baseia mais na ansiólise que propriamente na sedação, circunstância em que 1 a 2 mg são frequentemente adequados.

Doses repetidas acumulam-se no tecido adiposo, o que prolonga o efeito sedativo. Pacientes obesos, idosos e com disfunções renal e hepática estão sob maior risco, situações em que se indicam doses menores e maiores intervalos de administração.

O evento adverso de maior risco é a depressão respiratória, tão maior quanto maiores forem as doses ou utilização concomitante de outros sedativos ou opioides. Em circunstâncias nas quais drogas com duração de efeito mais curta (propofol, etomidato) estão indisponíveis, a associação de midazolam e fentanil pode ser uma alternativa para sedação e analgesia. Para minimizar o risco de depressão respiratória, sugere-se administrar primeiramente o midazolam (0,1 mg/kg), seguido da titulação de fentanil em dose baixa (máximo de 0,5 g/kg).

Depressões respiratórias prolongadas ou intensas podem indicar a necessidade de reversão com flumazenil. A dose inicial recomendada é de 0,2 mg, IV, em 15 segundos. Caso o desejado nível de consciência não seja obtido, repete-se a infusão de 0,2 mg a cada minuto, no máximo de 4 doses, com máximo acumulado de 1 mg.

Quetamina

É um derivado da fenciclidina, com o efeito peculiar de sedação dissociativa, ou seja, produz um estado de transe. É uma droga única, capaz de prover sedação, analgesia e amnésia e, mesmo assim, preservar os reflexos de proteção das vias aéreas e a respiração espontânea.

Administram-se 1 a 2 mg/kg, intravenoso, em 1 a 2 minutos. A duração do efeito é de 10 a 20 minutos. Doses adicionais de 0,25 a 0,5 mg/kg a cada 5 a 10 minutos podem ser utilizadas. A administração intramuscular também é possível.

É uma droga muito segura e eficaz, inclusive em ambientes remotos com más condições de monitorização, conforme assegura uma revisão sistemática que incluiu mais de 70.000 pacientes.

A reação adversa mais frequente, que acomete até 20% dos indivíduos, são manifestações neuropsiquiátricas (desorientação, alucinações). Podem ser prevenidas com a pré-medicação lenta, com 0,05 mg/kg de midazolam (2 a 4 mg) antes da sua infusão, droga também utilizada no tratamento. Outra reação adversa, a apneia, ocorre quando a administração da droga é feita rápido demais, não respeitando o tempo de 1 a 2 minutos. Outros eventos adversos razoavelmente frequentes (aproximadamente 4% dos casos) são náuseas e vômitos, potencialmente evitados com ondansetrona. Laringoespasmo é um evento de maior risco em pacientes com anormalidades das vias aéreas superiores; recomenda-se evitar o acúmulo de secreções na orofaringe posterior e estímulos intensos de sucção da região. Eventos cardiorrespiratórios maiores são raros; hipertensão e taquicardia são discretas e transitórias. Há relatos de aumento da pressão intracraniana e intraocular, além de sialorreia. Pelas reações emergentes neuropsiquiátricas, recomenda-se evitar a droga em pacientes esquizofrênicos devido ao risco de exacerbação de quadros psicóticos.

Quetamina e propofol ("ketofol")

A associação foi concebida no intuito de associar os benefícios de ambas as drogas e permitir que doses menores, com consequente redução do risco de eventos adversos, sejam utilizadas.

Os melhores ensaios clínicos randomizados sobre o tema, entretanto, falharam em demonstrar benefícios do ketofol sobre a utilização isolada de propofol ou quetamina.

Um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e multicêntrico feito com 573 pacientes comparou ketofol com propofol quanto a evento respiratório adverso com necessidade de intervenção (dessaturação, apneia e hipoventilação), sem diferenciação entre os grupos (5% *vs.* 3%, IC 95%-2-5%). Houve maior incidência de hipotensão no grupo propofol e de *delirium* no ketofol. Uma revisão sistemática com 18 *trials* advertiu que o ketofol se associa a

menor incidência de depressão respiratória com necessidade de intervenção e de hipotensão e bradicardia que a utilização isolada de propofol, muito embora a relevância clínica dessas adversidades seja questionada.

O ketofol possui início de ação de aproximadamente 1 a 3 minutos e duração de ação entre 10 e 15 minutos. Misturam-se ambas as drogas em proporção 1:1 mg, na mesma seringa, com dose de 0,5 a 0,75 mg/kg de cada uma das drogas, IV, em 1 a 2 min. Repetir metade da dose inicial, se necessário, após cerca de 3 minutos.

Opioides

Os agentes de curta duração de ação são o fentanil, alfentanil e remifentanil e podem ser utilizados isoladamente ou em associação aos sedativos.

O fentanil é a droga mais amplamente disponível no DE. É um opioide sintético com efeito analgésico 75 a 125 vezes maior que o da morfina, com rápido início de ação (2 a 3 minutos) e com duração de efeito estimada em 30 a 60 minutos. Administra-se lentamente, em doses de 0,5 a 1 μg/kg a cada 2 minutos, até o nível de sedação e analgesia desejado. A dose máxima usualmente recomendada é de até 5 μg/kg ou 250 μg. O principal evento adverso associado é a depressão respiratória, principalmente quando utilizado conjuntamente aos sedativos. Hipotensão é rara.

Pacientes idosos ou com disfunções hepática ou renal estão sob maior risco de efeitos pronunciados e prolongados. A depressão respiratória pode ser revertida com naloxona, na dose inicial de 0,02 a 0,2 mg, intravenosa.

CRITÉRIOS DE ALTA

As evidências que orientam os critérios de alta após sedação e analgesia em procedimentos são limitadas. Sugere-se ser segura quando o paciente retorna às suas condições basais cognitivas e neuromusculares.

Respeitam-se alguns critérios para a segurança da alta hospitalar:

- Procedimento de baixo risco que dispense monitorização adicional.
- Sintomas (dor, tontura, náuseas) controlados.
- Sinais vitais e função cardiorrespiratória estáveis.
- Condições mínimas de autocuidado sem assistência.
- Algum responsável de confiança que supervisione o paciente no domicílio por algumas horas.

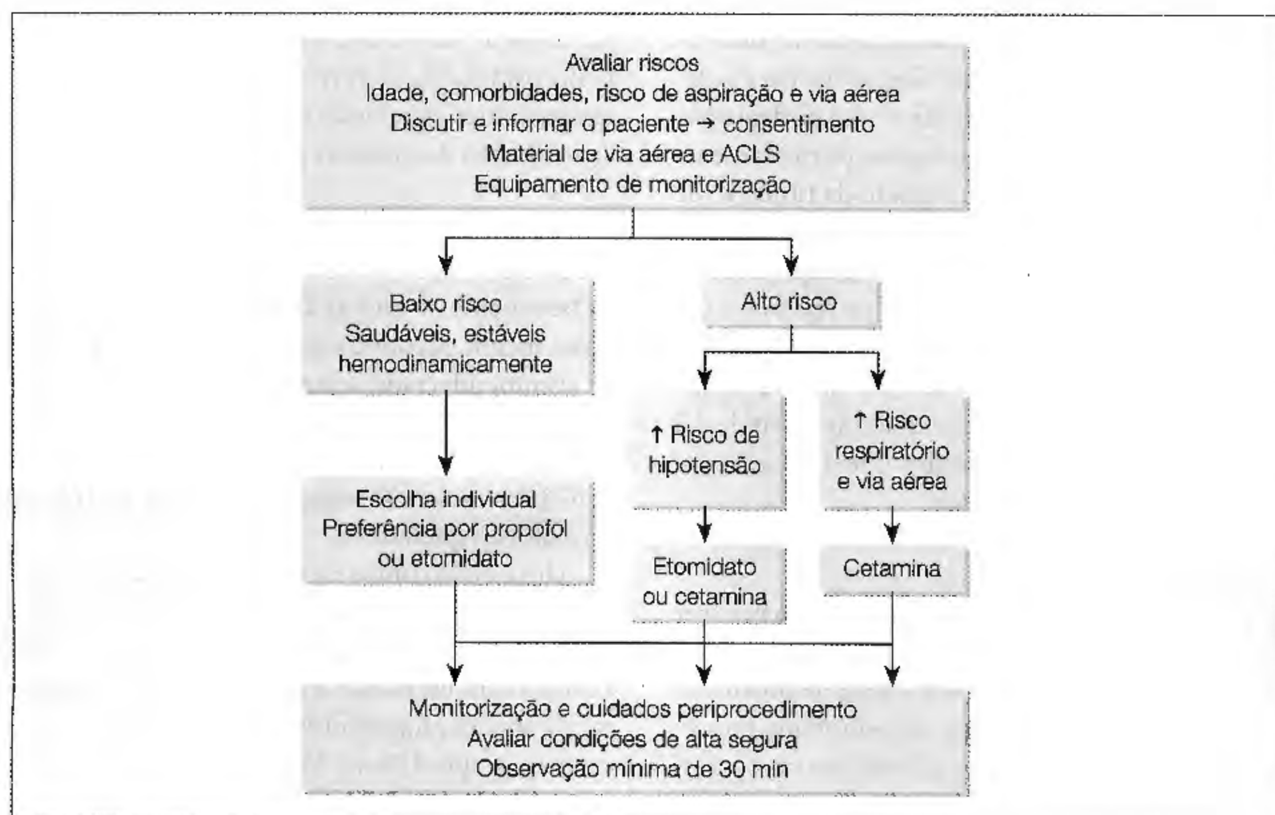


FIGURA 1 Manejo da sedação e analgesia em procedimentos.
ACLS: suporte avançado de vida cardíaco.

- Período mínimo de observação de 30 min após última dose de sedativo, sem intercorrências, desde que não tenham sido administrados agentes reversores.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Absalom A, Pledger D, Kong A. Adrenocortical function in critically ill patients 24 h after a single dose of etomidate. Anaesthasia. 1999;54:861-7.
2. American Society of Anesthesiologists Task Force on Sedation and Analgesia by Non-Anesthesiologists. Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists. Anesthesiology. 2002;96:1004.
3. Bell A, Treston G, McNabb C, et al. Profiling adverse respiratory events and vomiting when using propofol for emergency department procedural sedation. Emerg Med Australas. 2007;19:405-10.
4. Brown TB, Lovato LM, Parker D. Procedural sedation in the acute care setting. Am Fam Physician. 2005;71:85.
5. Burton JH, Harrah JD, Germann CA, et al. Does end-tidal carbon dioxide monitoring detect respiratory events prior to current sedation monitoring practices? Acad Emerg Med. 2006;13:500-4.
6. Burton JH, Miner JR, Shipley ER, et al. Propofol for emergency department procedural sedation and analgesia: a tale of three centers. Acad Emerg Med. 2006;13:24-30.
7. Burton JH, Vinson DR, Drummond K, et al. Electrical cardioversion of emergency department patients with atrial fibrillation. Ann Emerg Med. 2004;44:20-30.
8. Deitch K, Chudnofsky CR, Dominici P. The utility of supplemental oxygen during emergency department procedural sedation with propofol: a randomized controlled trial. Ann Emerg Med. 2008;52:1-8.
9. Falk J, Zed PJ. Etomidate for procedural sedation in the emergency department. Ann Pharmacother. 2004;38:1272.
10. Ferguson I, Bell A, Treston G, et al. Propofol or Ketofol for Procedural Sedation and Analgesia in Emergency Medicine – The POKER Study: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. Ann Emerg Med. 2016;68:574.
11. Frank RL. Procedural sedation in adults outside the operating room. UpToDate, 2017. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 30 jun. 2018.
12. Godwin SA, Burton JH, Gerardo CJ, et al. Clinical policy: procedural sedation and analgesia in the emergency department. Ann Emerg Med. 2014;63:247.
13. Green SM, Roback MG, Kennedy RM, Krauss B. Clinical practice guideline for emergency department ketamine dissociative sedation: 2011 update. Ann Emerg Med. 2011;57:449.
14. Green SM, Roback MG, Miner JR, et al. Fasting and emergency department procedural sedation and analgesia: a consensus-based clinical practice advisory. Ann Emerg Med. 2007;49:454.
15. Green SM. Fasting is e consideration – not a necessity – for emergency department procedural sedation and analgesia. Ann Emerg Med. 2003;42:647.
16. Guler A, Satilmis T, Akinci SB, et al. Magnesium sulfate pretreatment reduces myoclonus after etomidate. Anesth Analg. 2005;101:705.
17. Hogan K, Sacchetti A, Aman L, Opiela D. The safety of single-physician procedural sedation in the emergency department. Emerg Med J. 2006;23:922.
18. Hüter L, Schreiber T, Gugel M, Schwarzkopf K. Low-dose intravenous midazolam reduces etomidate-induced myoclonus: a prospective, randomized study in patients undergoing elective cardioversion. Anesth Analg. 2007;105:1298.
19. Jalili M, Bahreini M, Doosti-Irani A, et al. Ketamine-propofol combination (ketofol) vs propofol for procedural sedation and analgesia: systematic review and meta-analysis. Am J Emerg Med. 2016;34:558.
20. Jalota L, Kalira V, George E, et al. Prevention of pain on injection of propofol: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2011;342:d1110.
21. Miner JR, Burton JH. Clinical practice advisory: Emergency department procedural sedation with propofol. Ann Emerg Med. 2007;50:182.
22. Miner JR, Danahy M, Moch A, Biros M. Randomized clinical trial of etomidate versus propofol for procedural sedation in the emergency department. Ann Emerg Med. 2007;49:15.
23. Miner JR, Gray RO, Stephens D, Biros MH. Randomized clinical trial of propofol with and without alfentanil for deep procedural sedation in the emergency department. Acad Emerg Med. 2009;16:825.
24. Miner JR, Heegaard W, Plummer D. End-tidal carbon dioxide monitoring during procedural sedation. Acad Emerg Med. 2002;9:275-80.
25. Miner JR, Moore JC, Austad EJ, et al. Randomized, double-blinded, clinicel trial of propofol, 1:1 propofol/ketamine, and 4:1 propofol/ketamine for deep procedural sedation in the emergency department. Ann Emerg Med. 2015;65:479.
26. Newstead B, Bradburn S, Appelboam A, et al. Propofol for adult procedural sedation in a UK emergency department: safety profile in 1008 cases. Br J Anaesth. 2013;111:651.
27. Newton A, Fitton L. Intravenous ketamine for adult procedural sedation in the emergency department: a prospective cohort study. Emerg Med J. 2008;25:498-501.
28. Sacchetti A, Senula G, Strickland J, et el. Procedural sedation in the community emergency department: initial results of the ProSCED registry. Acad Emerg Med. 2007;14:41-46.
29. Schnider TW, Minto CF, Shaferet SL, et al. The influence of age on propofol pharmacodynamics. Anesthesiology. 1999;90:1502-16.
30. Strayer RJ, Nelson LS. Adverse events associated with ketamine for procedural sedation in adults. Am J Emerg Med. 2008;26:985.
31. Waugh JB, Epps CA, Khodneva YA. Capnography enhances surveillance of respiratory events during procedural sedation: a meta-analysis. J Clin Anesth. 2011;23:189-96.

16

Manejo de dor no departamento de emergência

José Victor Gomes Costa
Júlio César Garcia de Alencar
Julio Flávio Meirelles Marchini

Pontos importantes

- Dor é a principal queixa clínica de pacientes que procuram o departamento de emergência (DE).
- A dor deve ser valorizada e tratada de forma rápida e eficaz enquanto, de maneira concomitante, sua causa é investigada.
- A dor deve sempre ser tratada de acordo com a experiência do paciente, e não com o que o profissional da saúde julgar compatível com a patologia de base.
- Existe baixa correlação entre sinais não verbais, como taquicardia, taquipneia e expressão facial, e os escores de dor dos pacientes, devendo-se reservar essa avaliação subjetiva da dor apenas para pacientes que não conseguem comunicar-se verbalmente.
- No tratamento da dor aguda a escolha do fármaco deve levar em conta a intensidade da dor, disponibilidade de medicações, tempo para início de ação e perfil de efeitos colaterais.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

Dor pode ser definida como uma experiência sensitiva e emocional desagradável, associada ou relacionada a lesão real ou potencial dos tecidos. Assim, dor em geral corresponde à interpretação de um estímulo nocivo que poderia levar à lesão de órgãos no indivíduo.

Cada indivíduo aprende a utilizar esse termo através de suas experiências anteriores. A dor é um sintoma subjetivo e, portanto, interpretado de modo muito pessoal. Além disso, o limiar de tolerância à dor é multifatorial, envolvendo herança genética e doenças crônico-degenerativas, como diabetes e Alzheimer.

Ela representa um grande desafio ao emergencista, visto que é um sintoma e uma via final de apresentação de diversas patologias. No departamento de emergência (DE), a dor deve ser tratada de forma rápida e eficaz enquanto, de forma concomitante, sua causa é investigada.

Trata-se da principal queixa clínica de pacientes que procuram o DE, sendo responsável por até 80% das queixas principais dos pacientes nos Estados Unidos. Além de gerar estresses físicos e emocionais para os pacientes e para seus cuidadores, é razão de fardo econômico para a sociedade.

Apesar de ser queixa comum e necessitar de rápida intervenção, o subtratamento da dor no DE persiste. A falta de ferramentas objetivas para medir a intensidade, a pouca informação sobre segurança e efeitos colaterais de medicações e o receio de causar dependência química representam barreiras ao tratamento adequado desse sintoma tão importante.

Este capítulo tratará do diagnóstico sindrômico e dos aspectos gerais do tratamento da dor no DE.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

A dor pode ser considerada um sintoma ou uma manifestação de uma doença ou afecção orgânica, mas também pode vir a constituir um quadro clínico mais complexo.

A etiologia e a fisiopatologia da dor dependem de seu estímulo desencadeante. Ela pode ser classificada pelo estímulo que provoca a sensação – nociceptiva, neuropática ou central.

Dor nociceptiva

Os estímulos nocivos são identificados por receptores periféricos (nociceptores, fibras C, terminações nervosas livres e fibras A-delta) e incentivam a liberação de neurotransmissores no corno dorsal da medula espinal. Esses neurônios integram estímulos aferentes de diversos nociceptores e encaminham nova mensagem ao encéfalo (p. ex.: hipotálamo, sistema límbico), onde os estímulos serão interpretados e a sensação subjetiva da dor é, então, produzida. Pode ser dividida em dor somática e dor visceral:

- Dor somática (dor nas articulações, nos ossos, nos músculos e em outros tecidos moles): a dor somática geralmente é localizada, incômoda, "em pancada", pulsátil ou em aperto.
- Dor visceral: os nociceptores nas vísceras transmitem a sensação de plenitude ou de pressão mal localizada. A dor visceral pode ser interpretada como somática, que é o fenômeno de dor referida no qual ocorre convergência de estímulos viscerais e somáticos para um destino final comum. Em específico, no caso da dor do infarto agudo miocárdico, fibras cardíacas espinhais e fibras vagais são exemplos de nociceptores miocárdicos. O estímulo das fibras cardíacas espinhais faz sinapse com neurônios da via espinotalâmica, criando convergência com sinais nociceptivos de dor muscular profunda do ombro e do braço. O estímulo das fibras vagais através do núcleo do trato solitário também converge com estímulos nociceptivos de dor muscular profunda cervical.

Dor neuropática

Causada por lesão ou disfunção do próprio sistema nervoso periférico. Em geral é descrita como queimação, picada, formigamento ou lancinante. Normalmente segue a distribuição do nervo (ou da raiz do nervo) que está danificado, mas pode ser bilateral, como nas neuropatias periféricas. A dor pode ser localizada, como na neuralgia pós-herpética, ou disseminada, como na neuropatia periférica diabética.

Dor central

Causada por danos no sistema nervoso central, que inclui o cérebro, o tronco encefálico e a medula espinal.

A síndrome da dor central normalmente ocorre logo após a lesão causal, mas pode ser adiada por meses ou anos, em especial se estiver relacionada a um acidente vascular cerebral (AVC). Além do AVC, essa síndrome pode ser causada por esclerose múltipla, tumores, epilepsia, trauma cerebral ou da medula espinal ou doença de Parkinson.

O caráter da dor varia bastante e pode afetar uma área específica do corpo ou ocorrer de maneira mais difusa. A dor em geral é constante, mas pode ser exacerbada por tosse, mudanças de temperatura, movimento ou emoções.

A dor central é com frequência associada a alodinia e a hiperalgesia (hipersensibilidade a estímulos nocivos). Os pacientes costumam descrever um ou mais tipos de sensação de dor, e o mais comum é queimação. Alguns autores têm considerado que a fibromialgia tem mecanismo biológico central.

A dor pode ser classificada, ainda, quanto a sua temporalidade – aguda ou crônica.

Dor aguda

Atualmente mais bem definida como uma experiência complexa, desagradável, com componentes cognitivos e emocionais e que ocorre em resposta a uma lesão de tecidos. Possui claro fator precipitante (p. ex.: laceração, queimadura superficial, otite média etc.). É causada pela ativação de neurônios sensitivos especializados chamados nociceptores presentes em todos os tecidos moles, como músculos e pele, e nos órgãos internos. Os nociceptores são ativados por leucotrienos, bradicininas, serotonina, histamina ou tromboxano.

A resolução da dor aguda em geral acontece com a melhora do fator precipitante.

Dor crônica

Dura além do esperado para uma lesão ou patologia. Pode também ser definida como uma dor que atrapalha a vida diária do paciente, interrompe o sono e não possui mais função adaptativa de proteção do organismo.

Em geral, está associada a sofrimento emocional, social e existencial, que aumenta o sofrimento relacionado à própria dor.

É preciso atentar para sinais de alerta, que devem promover investigações adicionais sobre a etiologia: casos sem fator precipitante evidente, alteração de exame físico, piora noturna, febre e perda de peso.

ESCALAS DE DOR

A dor deve sempre ser tratada de acordo com a experiência do paciente, e não com a experiência que o profissional de saúde julgar compatível com a patologia de base. Existe baixa correlação entre sinais não verbais, como taquicardia, taquipneia e expressão facial, e os escores de dor dos pacientes, devendo-se reservar essa avaliação subjetiva da dor apenas para pacientes que não conseguem comunicar-se verbalmente.

Várias escalas para quantificar a dor foram propostas (Figuras 1, 2 e 3) e validadas em DE americanos, como as escalas numéricas, visuais analógicas e de faces, esta última validada entre a população pediátrica.

O uso de escalas de dor, embora útil para pesquisas e documentação em prontuários, nem sempre reflete uma melhora em analgesia, pois a dor tem natureza dinâmica, e uma única medida pode não refletir o estado real do paciente. Além disso, existem críticas em relação à arbitrariedade na escolha do que seria uma dor aceitável. Alguns estudos mostraram, inclusive, menor índice de prescrição de analgésicos para pacientes com menor pontuação nas escalas de dor, o que pode não refletir a necessidade de analgesia para aquele caso, de modo individual. O American College of Emergency Physicians (ACEP) recomenda utilizar não somente escalas de dor, mas também a funcionalidade (ou perda dela) e o *status* geral do paciente, como forma de avaliação mais ampla.

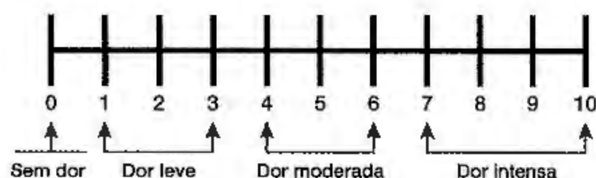


FIGURA 1 Escala numérica de dor.



FIGURA 2 Escala analógica da dor.

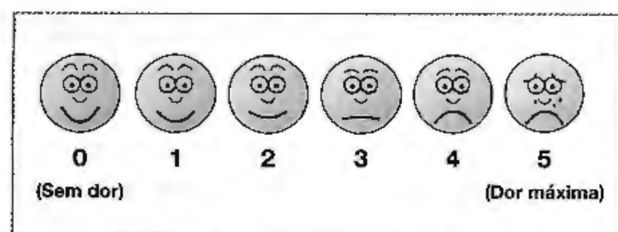


FIGURA 3 Escala de dor de Wong-Baker (pacientes pediátricos).

Dessa forma, devemos empregar essas escalas como um guia ou um indicador do nível da escala analgésica de medicações em que iremos começar, mas sempre perguntar diretamente ao paciente se ele quer medicação para sua dor.

É importante implementar sempre a mesma escala de analgesia, visto que alguns estudos mostraram que não existe uma comparação linear entre as diversas escalas de dor, o que pode causar confusão no manejo. Toda a equipe, não apenas a médica, deve ser orientada a perguntar sobre a analgesia dos pacientes. No HC-FMUSP, durante a triagem, os pacientes são questionados e classificados sobre níveis de dor utilizando-se a escala numérica.

Existem escalas de dor validadas para populações específicas, como o PAINAD, a pacientes portadores de demência, e o BPS e o CPOT, para pacientes críticos.

TRATAMENTO

Em pacientes com queixa de dor aguda, o fator precipitante deve ser identificado e tratado de modo adequado. Anamnese e exame físico são capazes de identificar corretamente 85% dos diagnósticos etiológicos de causa da dor, e a solicitação de exames complementares precisa ser individualizada.

A dor aguda em si também deve ser tratada com precocidade, pois o estímulo nociceptivo repetido potencializa a resposta das vias de dor, amplificando-a tanto em intensidade quanto em difusão de sua localização.

No tratamento da dor aguda, a escolha do fármaco deve levar em conta a intensidade dela, a disponibilidade de medicações, o tempo para início da ação, além do perfil de efeitos colaterais. Existe uma escala analgésica difundida pela OMS para guiar a escolha de medicações de acordo com a intensidade da dor. Não é, portanto, boa prática iniciar analgesia apenas com AINE ou analgésico simples como o paracetamol em pacientes com dor grave. Esse tipo de terapia em escalonamento deve ser evitado.

Seguindo a escala analgésica proposta pela OMS, temos como guia:

- A dor leve é tratada com analgésicos não opioides, como paracetamol, dipirona, anti-inflama-

tório não esteroidal (AINE), salicilatos ou agentes tópicos (lidocaína, AINE tópico).
- Para dor moderada, é adicionado um opioide fraco, como a codeína ou o tramadol.
- Para dor intensa, são utilizados opioides fortes como morfina, oxicodona ou fentanil.

É importante identificar fatores na anamnese que possam interferir no tratamento de dor. Por exemplo, antecedente de doença úlcera péptica ou doença renal crônica, que podem contraindicar AINEs. Sempre perguntar sobre medicações de que o paciente já fez uso em casa.

Dor nociceptiva somática

Algumas opções de medicações para uso no DE são: analgésicos simples (dipirona e paracetamol), anti-inflamatórios e opioides.

Manuais internacionais de dor colocam o paracetamol como primeira escolha como analgésico simples para pacientes com dor leve a moderada.

Em uma metanálise publicada em 2017, a dipirona não apresentou mais efeitos adversos quando comparada a placebo, acetaminofeno ou AINEs, além de ser boa opção analgésica em pacientes em pós-operatórios, com cólica renal e enxaqueca.

Mesmo em situações de dor aguda grave, ainda se observa relutância quanto à prescrição de opioides, em especial pela preocupação com seus efeitos adversos, principalmente depressão respiratória, hipotensão e adição. No entanto, os opioides podem e devem ser administrados, sempre se respeitando suas dosagens adequadas e com reavaliações do paciente, evitando oligoanalgesia.

Dentre os opioides, a codeína apresenta como limitações seu baixo poder analgésico, não oferecendo analgesia superior a AINEs no DE. Além disso, sua ação depende da conversão em metabólitos ativos, incluindo morfina, o que agrava a intervariabilidade analgésica, não sendo boa escolha de analgesia no DE.

O tramadol é uma mistura racêmica de dois enantiômeros, um (com seu metabólito) que se liga de maneira fraca aos receptores opioides *mu* para produzir analgesia e outro que inibe a recaptação de serotonina e noradrenalina na fenda sináptica (da mesma forma que inibidores duais da recaptação, utilizados para tratamento de quadros depressivos). O uso de tramadol com outros inibidores da recaptação de serotonina pode ocasionar síndrome serotoninérgica.

A morfina age diretamente nos receptores *mu*, promovendo boa analgesia. Uma preocupação é associada à liberação histamínica, por isso prurido é uma queixa comum dos pacientes. Náuseas podem ser comuns, mas não se recomenda como rotina um pré-tratamento com antieméticos, e sim um que esteja de acordo com a sintomatologia de cada paciente.

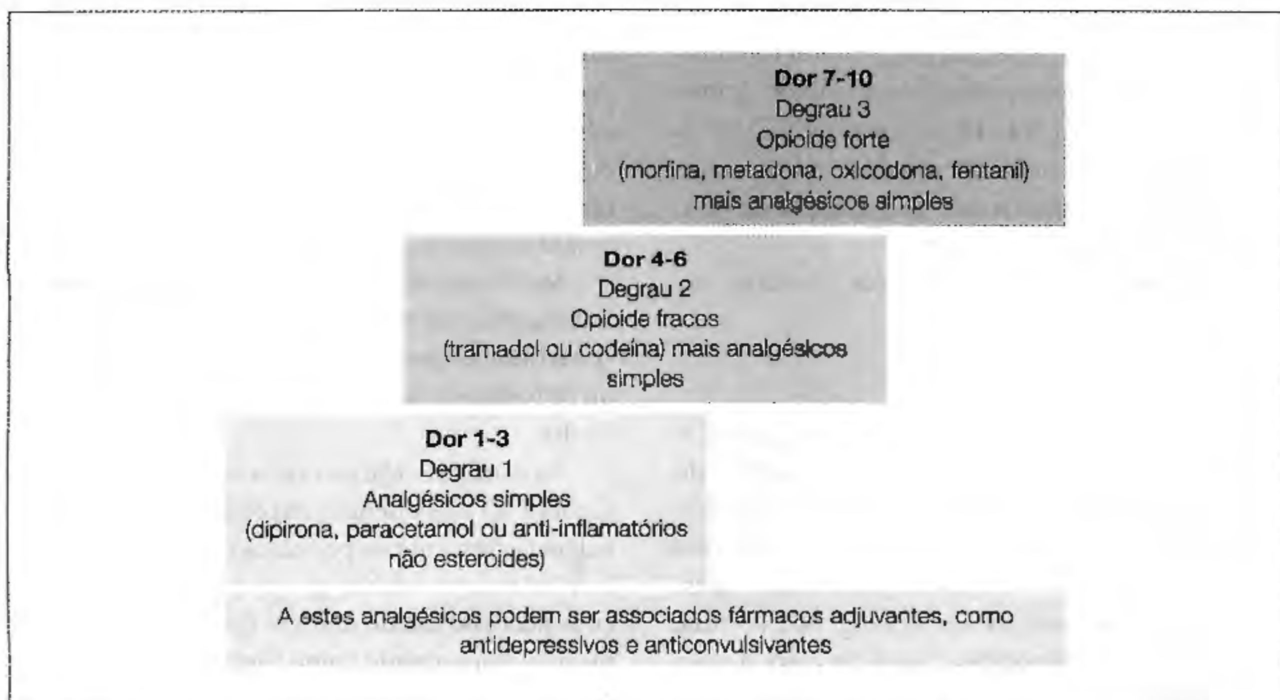


FIGURA 4 Escala de analgesia da Organização Mundial da Saúde (OMS).

O fentanil tem como vantagem sua ação direta, sem necessidade de metabolização. Pode ser utilizado de maneira endovenosa em quadros agudos e de forma transdérmica para controle de dores crônicas, com formulação não adequada para uso no DE, visto seu início de ação ser demorado e com efeito prolongado. Idealmente, esses pacientes devem ter, a princípio, sua dose de opioide convertida para medicações que permitam um maior ajuste no DE.

TABELA 1 Efeitos colaterais de opioides

▪ Prurido	▪ Retenção urinária	▪ Constipação
▪ Depressão respiratória	▪ Sonolência	▪ Miose
▪ Náuseas e vômitos		

Os corticoides representam uma classe farmacológica de medicações com amplas aplicações na prática clínica pelo seu potente efeito anti-inflamatório. Essas medicações agem de maneira intracelular, nos receptores NF-kB, inibindo a produção de substâncias pró-inflamatórias. Para quadros de dor aguda no DE, corticoides já foram avaliados contra placebo em diversas situações:

- Dor lombar: o uso de dexametasona EV está relacionado à redução mais rápida do nível de dor no DE, mas sem diferença quando comparado com placebo em nível de dor em 5 dias e em 6 semanas.
- Odinofagia: dose única de corticoide em pacientes adultos e pediátricos via oral ou intramuscular está relacionada com melhor controle álgico em 24-48 h, com NNT de 3, independentemente do uso de AINEs ou antibióticos concomitantes, sem redução de reinternação ou complicações.
- Crise aguda de gota e enxaqueca refratária: melhora dos escores de dor.

Dor nociceptiva visceral

Existem poucos estudos para esse tipo de dor. A combinação de medicações parece ser melhor do que o emprego de medicações isoladas. Especificamente para trato gastrointestinal, AINEs e opioides não são boas opções. Em casos de obstrução intestinal inoperável, octreotide, 0,3 mg, SC, 1 ×/dia, parece ser a melhor opção. Em todo caso, o mais importante nesse tipo de dor é sempre identificar e tratar a etiologia da dor.

Dor neuropática

As opções para tratamento de dor neuropática não são analgésicos ou opioides comuns de dor aguda. Temos evidência de benefício de antidepressivos tricíclicos (melhores para dor em queimação) e anticonvulsivantes (melhores para dor lancinante). Ainda são opções antidepressivos (amitriptilina, nortriptilina, duloxetina) e antipsicóticos como clorpromazina e haloperidol. A escolha da medicação envolve melhora da dor e tolerância aos efeitos colaterais – que todas as medicações apresentam em menor ou maior grau.

Opioides, como tramadol e metadona, são opções de segunda linha.

Alguns tipos de dor têm tratamento estabelecido, por exemplo: migrânea sem aura: triptanos; fratura por compressão osteoporótica: calcitonina; neuralgia do trigêmeo: carbamazepina.

Medicações adjuvantes, como relaxantes musculares, podem ser utilizados. As doses são: ciclobenzaprina, 10-40 mg/dia (divididos em 3 ×/dia); carisoprodol, 350 mg, 3 ×/dia; baclofen, 5 mg/dia (máximo 30 mg 3 ×/dia); e metocarbamol, 1.500 mg, 4 ×/dia.

Outras intervenções adjuntas que podem e devem ser consideradas inclusive no pronto-socorro: bloqueio regional, fisioterapia analgésica, estímulo elétrico transcutâneo (TENS) e ultrassom.

Situações especiais

Dor crônica

Em pacientes com queixa de dor crônica, a intervenção deve ser individualizada. Eles precisam ser educados sobre os mecanismos fisiopatológicos da dor, a importância de um plano de tratamento multimodal e as expectativas realistas de melhora, com ênfase no ganho funcional.

Medicamentos podem ser parte do plano de tratamento, mas deve-se tomar cuidado para evitar situações nas quais são excessivamente enfatizados ou se tornam a única estratégia de gerenciamento da dor.

As doenças crônicas (neuropatias periféricas, diabéticas) e as doenças oncológicas possuem incidência crescente na população mundial em envelhecimento e tornaram-se causas de dores crônicas, com necessidade de manejo farmacológico complexo e despontando como fontes de prescrição de opioides. A literatura americana mostra um crescimento expressivo no uso de opioides nas últimas

décadas, com aumento em 3× de casos de *overdose* e 2× na procura do DE por abuso de substâncias, criando um alerta necessário de "*opioid abuse*" e reacendendo o estímulo por medidas não farmacológicas e sem opioides para manejo da dor. As complicações por opioides tornaram-se tantas que, no caso de pacientes em parada cardiorrespiratória em ambiente extra-hospitalar, sugere-se a administração de naloxano em qualquer mínima suspeita de intoxicação exógena. No Brasil, não temos dados epidemiológicos sobre o assunto.

O uso crônico de medicações para dor provoca aparecimento de efeitos colaterais crônicos. Exemplos:

- O uso crônico de anti-inflamatórios eleva o risco cardiovascular.
- O uso de determinados opioides pode levar à dependência.
- Terapias não farmacológicas podem ter um papel fundamental para a melhora de qualidade de vida do paciente.

Exacerbação aguda em usuários de opioides

O tratamento do quadro de dor de pacientes usuários crônicos de opioides é bastante desafiador. O uso crônico de opioides é atualmente definido como o de caráter contínuo de opiáceos por período superior a 90 dias.

Uma situação comum na prática clínica, e cada vez mais relevante, é a dos usuários crônicos de opioides por doenças oncológicas. Esses pacientes com frequência apresentam-se no DE por exacerbação aguda da queixa de dor, sendo necessário que o emergencista trate esse sintoma de maneira rápida.

O aparecimento de dor em usuário crônico de opioide pode se dar por: 1. interação medicamentosa com redução da eficácia dos opioides; 2. nova patologia (que sempre deve ser pesquisada); 3. progressão/exacerbação da doença de base; ou 4. tolerância.

A dificuldade no controle da dor em usuário crônico de opioide pode ocorrer por: 1. sensibilização central: aumento da transmissão do sinal de dor do nociceptor ao gânglio dorsal aumenta receptores NMDA com autoativação; 2. a sensibilização diminui limiar da dor, com hiperalgesia induzida por opioide; e 3. tolerância: requer doses cada vez maiores de opioides, já que a transmissão do sinal está aumentada pelos receptores NMDA.

A prescrição de medicações nesses casos torna-se diferente em relação aos casos de não usuários de opioides:

1. Calcular a dose total de morfina de que o paciente faz uso (se empregar outros opioides, como oxicodona ou fentanil transdérmico, utilizar tabelas de equivalência analgésica), considerando dosagem basal e de resgate. Exemplo: paciente de 80 anos com neoplasia de próstata metastática comparece ao DE com dor óssea 8 em 10. Faz uso de morfina 30 mg, VO, de 4/4 h, e 10 mg, VO de resgate, 3 ×/dia; dose total diária: 30 × 6 + 10 × 3 = 210 mg.
2. Transformamos a dose de morfina VO em morfina EV (equivalência VO:EV = 1:3). Exemplo: 210 mg de morfina VO = 70 mg de morfina EV.
3. Prescrever 10-20% da dose total em *bolus* (dose de ataque) a cada 20-30 min, podendo aumentar a dose subsequente em 50% a cada hora até o controle álgico adequado. Exemplo: morfina com dose de ataque: 7-14 mg; paciente continuou com dor intensa: 10 mg de morfina, EV, após 30 min; dor intensa: 10 mg de morfina, EV, após 30 min; dor intensa: 15 mg de morfina, EV; controle álgico adequado.
4. Após controle álgico adequado: manter a dose de opioide de uso crônico do paciente e prescrever dose de resgate de 10-20% do total de morfina do dia anterior. Exemplo: após controle álgico adequado desse paciente, podemos manter morfina 30 mg de 4/4 h (dose prévia) e prescrever morfina 10-20 mg, EV, de 2/2 ou 3/3 ou 4/4 h, conforme necessidade.

Os objetivos do tratamento de crise aguda no caso de usuários crônicos de opioide devem ser: 1. controle da dor; 2. evitar abstinência; e 3. evitar piora de sintomas de adição.

Analgesia controlada pelo paciente (PCA)

Uma modalidade de analgesia já bem consagrada para controle de dor em pós-operatório, grandes queimados e dor oncológica de difícil controle é a PCA. Essa forma de analgesia permite ao paciente, conectado a dispositivo de infusão contínua via acesso periférico, receber medicação opioide. Ele continua, assim, a receber *bolus*, conforme necessidade, sem ser preciso acionar a equipe de saúde. O equipamento é programado para limitar a frequência com a qual o *bolus* pode ser acionado e permite ajuste diário da infusão basal de medicação.

Essa modalidade de analgesia também foi avaliada no DE, em uma tentativa de permitir uma

melhor analgesia, visto que o paciente poderia controlar a frequência da medicação sem necessidade de esperar reavaliação médica ou da equipe de enfermagem. De grandes estudos, em 2015, 196 pacientes, no Reino Unido, que se apresentavam ao DE por dor abdominal de etiologias diversas, foram randomizados para analgesia-padrão (prescrição médica e administração pela enfermagem) com PCA, sem diferença significativa entre os escores de dor (medidos por escala analógica), além de maior uso de opioides no grupo PCA, apesar de também ter sido reportada maior satisfação dos pacientes e menor tempo com dor severa/moderada. Em estudo realizado em 2017, nos EUA, com 636 pacientes com queixa de dor aguda de etiologias diversas, o uso da PCA também demonstrou tendência a maior controle da dor (embora sem atingir o limiar de significância clínica), com indivíduos também relatando maior satisfação com o PCA.

Esse tema tem marcada importância para pacientes com diagnósticos que levam a crises recorrentes de dor, como no caso daqueles com anemia falciforme, os quais se apresentam frequentemente ao DE por crises vaso-oclusivas. Esses pacientes têm manejo desafiador e serão mais bem retratados em capítulo específico. Dignos de menção, estudos em Pediatria demonstraram que o uso de PCA pode ser associado a melhor controle álgico nessa população de pacientes. Estudo realizado com pacientes adultos com anemia falciforme indicou que o uso de PCA no DE não foi superior à administração em *bolus* de morfina, apenas em subgrupo de pacientes com menor número de crises/ano, mas o emprego de PCA ainda no DE permitiu uma instalação mais rápida do equipamento e menor prescrição de *bolus* de opioide, levantando-se a discussão sobre redução de custos/carga de trabalho da equipe de emergência quando o PCA é instalado.

No pronto-socorro do HC-FMUSP, não é utilizada a rotina de PCA, por conta da necessidade de presença de equipe treinada para essa modalidade de analgesia, além da ausência de estudos com evidência definitiva da superioridade do método.

Quetamina

A quetamina é uma medicação que vem ganhando atenção nos últimos anos, por conta de seus efeitos sedativos e analgésicos. Já bem conhecida como medicação a ser utilizada na sequência rápida de intubação (1-2 mg/kg, EV), vem sendo empregada para fins de sedação em procedimentos e como alternativa analgésica aos opioides tanto para dor crônica e refratária como para quadros de dor aguda, por seu mecanismo de ação e efeitos colaterais únicos, além da capacidade de aumentar a resposta a opioides.

TABELA 2 Usos da quetamina no departamento de emergência

• Analgesia para procedimentos. Exemplo: redução de luxações
• Falha de outras terapias analgésicas
• Analgesia em paciente com dor aguda e alto risco de evento adverso por opioide
• Analgesia em pacientes com instabilidade hemodinâmica

A quetamina é um fármaco antagonista não competitivo do receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), que está envolvido na potencialização do estímulo doloroso, podendo levar a quadros de hiperalgesia ou sensibilização central, duas condições associadas à dificuldade do controle álgico em usuários crônicos de opioides, como relatado anteriormente.

A ligação e o bloqueio do receptor NMDA são longos, contribuindo para seu efeito analgésico prolongado. Além disso, a quetamina possui efeito agonista direto nos receptores opioide delta e, de maneira indireta, aumenta a ação dos opioides nos receptores *mu*, os principais envolvidos na analgesia promovida por medicações como morfina (a quetamina potencializa a fosforilação e a transdução de sinal intracelular, sendo necessária uma menor dose de opioides para um mesmo efeito analgésico). Por agir na modulação dos receptores de NMDA, também age retardando a dessensibilização aos opioides, combatendo a sensibilização central, e favorece uma ressensibilização dos receptores de opioides, todas ações que podem ser benéficas em usuários crônicos de opioides com tolerância, hiperalgesia ou sensibilização central.

Para analgesia, usam-se doses menores (0,2-0,4 mg/kg, EV) do que as de indução em sequência rápida de intubação, visando obter o máximo efeito analgésico da medicação, enquanto minimizam os efeitos colaterais, principalmente o estado dissociativo.

Uma preocupação com seu uso é a ocorrência de estado dissociativo: o paciente permanece com proteção da via aérea, mas "desconectado" do ambiente, podendo apresentar alteração no humor e na percepção de imagens, delírio, ilusões e sonhos vívidos. Em revisão recente, a presença de sonhos vívidos e alucinações (*emergence phenomenum*) ocorreu em pequeno número de pacientes quando a quetamina foi administrada com a droga receitada para analgesia. Ainda assim, por suas possibilidades de manifestação, os pacientes devem ser orientados quanto ao possível efeito colateral.

Os estudos com quetamina são diversos, com trabalhos utilizando apenas doses em *bolus*, infusão contínua ou combinação dos dois. Alguns estudos mostraram uma menor taxa de efeitos adversos quando a quetamina foi administrada em infusão lenta (> 15 min).

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) autoriza o uso da quetamina apenas para efeitos anestésicos.

TABELA 3 Contraindicações da quetamina

Absolutas	▪ Hipersensibilidade à droga ▪ Porfiria ▪ Esquizofrenia
Relativas	▪ Moderada a severa hipertensão ▪ Insuficiência cardíaca severa ▪ Antecadentes de acidente vascular cerebral ▪ Intoxicação alcoólica aguda ▪ Gravidez

Tratamento não farmacológico da dor

Por conta do crescente número de casos de abuso de opioides, o FDA lançou recomendação sobre uso preferencial de terapia não opioide para manejo de dor crônica, com avaliação caso a caso quanto aos riscos e benefícios do emprego de opioides. Essa recomendação, no entanto, não engloba os casos de dor aguda em indivíduos com dor crônica que procuram o DE, mas revigorou o interesse e a realização de estudos sobre terapias não farmacológicas como ferramentas para melhor controle álgico, visto o bom resultado das terapias multimodais em pacientes ambulatórios, preconizando-se o entendimento da complexa interação fisiológica-psicológica-social do fenômeno da dor.

A maioria dos estudos sobre terapias não farmacológicas tem baixa evidência científica, com pequeno número de pacientes, além de resultados conflitantes. Um interesse especial em acupuntura no DE veio estabelecendo-se nos últimos anos, no entanto grande parte dos estudos também sofre em relação ao pequeno número de pacientes, além de falta de comparação com grupos com procedimento placebo (*sham*).

Além da acupuntura, outras modalidades de terapias não farmacológicas, como terapias holísticas, meditação, *mindfulness*, yoga e tai-chi-chuan, também vêm sendo estudadas. Uma recente metanálise avaliou diversos estudos com prescrição de terapias complementares, algumas iniciadas ainda no DE e continuadas em regime ambulatorial, com placebo para controle de dor aguda e resultado favorecendo a terapia não farmacológica. Apesar dessa metanálise positiva, os estudos individuais sofrem de problemas metodológicos como o já mencionado pequeno número de pacientes, a impossibilidade de comparação de escalas de dor diferentes e o tempo de avaliação.

Dessa forma, o uso de terapias não farmacológicas para tratamento da dor no DE pode ser sugerido principalmente para dores osteomusculares, sendo a acupuntura a modalidade mais estudada, mas com evidências de baixa qualidade, refletidas em modestas melhorias em comparação à terapia convencional. A duração ótima do tratamento para essas intervenções é desconhecida.

INDICAÇÃO DE INTERNAÇÃO E SEGUIMENTO

A prescrição adequada de analgesia após a alta é importante para evitar retorno da dor e idas desnecessárias ao DE. Pacientes com dor aguda devem receber analgesia correta enquanto esperam a resolução do diagnóstico etiológico. Já pacientes com dor crônica devem obter a prescrição de um plano de tratamento multimodal.

Não há evidências para apoiar a eficácia dos opioides no tratamento da dor crônica não oncológica. A prescrição de opioides deve ser realizada após a avaliação criteriosa de parâmetros como diagnóstico, intratabilidade da dor, risco de intoxicação e eficácia esperada.

TABELA 4 Analgésicos opioides

Classificação	Drogas	Doses diárias; intervalos (h); dose máxima	Via(s) de administração
Fracos	Codeína (Codein®)	VO: comprimidos de 30, 60 mg; intervalo de 4-6 h Dose máxima diária: 360 mg	VO
	Tramadol (Tramal®, Sylador®)	VO: comprimidos de 50 ou 100 mg; cápsulas de liberação prolongada: 100 mg; intervalos de 4-6 h ou 12 h se formulação de liberação prolongada Dose máxima diária: 400 mg EV: 50 mg/mL em ampola de 1 mL; 100 mg/2 mL em ampolas de 2 mL; intervalos de 4-6 h Dose máxima diária: 400 mg	VO, EV, IM
Fortes	Fentanila (Fentanil® EV e Durogesic® transdérmico)	EV: ampola com 0,05 mg/mL. Dose inicial: 25-100 µg (0,5 a 2 mL) ou 1-2 µg/kg Dose de manutenção: 50-500 µg/h em infusão contínua TD: 2,5/5/7,5/10/25/50 µg Substituir a cada 3 dias	EV, TD
	Meperidina ou petidina (Dolantina®)	EV: ampola com 100 mg/2 mL Dose inicial: 10-30 mg, EV (diluir uma ampola para 10 mL e fazer 1-3 mL) IM: 50-150 mg (1-3 mg/kg) a cada 3/4 h Dose máxima diária: 1 g (20 mg/kg)	EV, IM
	Morfina (Dimorf®, Dolo Moff®)	VO: comprimidos 10 ou 30 mg; cápsulas de liberação prolongada: 30, 60 ou 100 mg Intervalos: 4-6 h ou 12 h para forma de liberação prolongada EV: ampolas de 2 mg/mL em ampola de 1 mL; 1 mg/mL em ampola de 2 e 10 mL; 10 mg/mL em ampola de 10 mL Dose inicial: 0,05-0,1 mg/kg (diluir uma ampola de 10 mg para 10 mL e fazer 2,5-5 mL) Dose de manutenção (infusão contínua): 0,8-10 mg/h	VO, EV, SC
	Oxicodona (Oxycontin®)	VO: liberação prolongada de 10, 20 ou 40 mg; intervalo de 12 h Dose máxima diária: 80 mg (doses maiores podem ser usadas em pacientes com tolerância)	VO

TABELA 5 Equivalência de opioides

Medicação	Dose equivalente		Dose inicial	
	VO	EV	VO	EV
Morfina	30 mg	10 mg	10-30 mg ou 0,2-0,3 mg/kg/dose	1-10 mg ou 0,1-0,2 mg/kg/dose
Oxicodona	20 mg	–	5-10 mg ou 0,05-0,15 mg/kg/dose	–
Metadona	5 mg	–	2,5-5 mg ou 0,1 mg/kg/dose	–
Fentanila	–	100 µg	–	25-100 µg ou 0,5-2 µg/kg/dose
Codeína	200 mg		30-60 mg 0,5-1 mg/kg	–
Tramadol	–	–	50 mg	

TABELA 6 Conversão do fentanil transdérmico para morfina VO

Morfina VO (dose diária)	Fentanil TD (dose em µg/h)
60-120 mg	25 µg
135-225 mg	50 µg
240-315 mg	75 µg
330-405 mg	100 µg

TABELA 7 Analgésicos não opioides

Medicação	Dose habitual	Dose máxima diária	Dose pediátrica
Paracetamol	750 mg, VO, a cada 4-6 h	4.000 mg	10-15 mg/kg, a cada 4-6 h
Dipirona	1 g, VO, a cada 6 h	4.000 mg	25 mg/kg
Aspirina	500 mg, a cada 6 h	6.000 mg em 4-5 ×	
Indometacina	25, 50 mg, 3-4 ×/dia	150 mg	
Sulindaco	150, 200 mg, 2 ×/dia	400 mg	
Diclofenaco	50 mg, VO, a cada 8 h	400 mg	
Ibuprofeno	400-800 mg, VO, a cada 6-8 h	2.400 mg	10 mg/kg, a cada 6-8 h
Cetoprofeno	50-100 mg, VO, a cada 6-8 h	300 mg	
Cetorolaco	10 mg, VO, a cada 6-8 h	120 mg (< 65 anos) 60 mg (> 65 anos)	
Naproxeno	500 mg de ataque e 250 mg, VO, a cada 6-8 h	1.250 mg no primeiro dia e 1.000 mg depois	10-20 mg/kg/dia, divididos em 2-3 ×
Celecoxib	100-200 mg, VO, a cada 12 h	400 mg	–
Piroxican	10, 20 mg/dia	600 mg	
Fenilbutazona	100 mg, 2 ×/dia		
Meloxicam	7,5 mg, VO	15 mg	
Celecoxibe Etoricoxibe Valdecoxibe	100-200 mg/dia 90-120 mg/dia 10-20 mg/dia		
Quetamina	0,5-1 mg/kg inalatório 0,2-0,4 mg/kg, EV, em 15-30 min		
Lidocaína	2 mg/kg, EV, em 5 min		

TABELA 8 Tratamento farmacológico de dor neuropática e crônica

Medicação	Dose inicial	Dose máxima	Titulação	Efeitos colaterais
Carbamazepina	100 mg, 2 ×/dia	1.200 mg	A cada 3-7 dias em incrementos de 200 mg/dia	Convulsões, agranulocitose, fadiga, nistagmo
Gabapentina	300 mg	1.800 mg, 3 ×/dia	Aumentar 300 mg a cada dia	Convulsões, fadiga anormal, lesão acidental
Pregabalina	75 mg, 2 ×/dia	300 mg, 2 ×/dia	Aumentar a cada 7 dias	Insuficiência cardíaca, cefaleia, ataxia
Fenitoína	4-5 mg/kg/dia	Limitação por efeito colateral	Ajuste cuidadoso	Convulsões, ataxia, descoordenação
Amitriptilina	10-25 mg	150 mg/dia	10-25 mg, a cada 5-7 dias	Prolongamento QT, hipotensão, hipertensão, constipação, retenção urinária
Nortriptilina	10-25 mg	150 mg/dia	10-25 mg, a cada 5-7 dias	Prolongamento QT, hipotensão, hipertensão, constipação, retenção urinária
Duloxetina	60 mg/dia	120 mg/dia	60 mg, a cada 7 dias	Mania, ideação suicida, disfunção hepática
Venlafaxina	37,5-75 mg/dia	225 mg/dia	75 mg, a cada 7 dias	Insônia, tontura, sonolência, sudorese, náusea
Tramadol	50 mg, 2 ×/dia	400 mg	Aumento a cada 3 dias	Convulsões, depressão respiratória, tontura, diarreia, constipação

LITERATURA RECOMENDADA

1. American College of Emergency Physicians. Clinical and practice Management. 2009. Policy statement.
2. Bijur PE, Mills AM, Chang AK, et al. Comparative effectiveness of patient-controlled analgesia for treating acute pain in the emergency department. 2017 Dec;70(6):809-18.
3. Ducharme J. Clinical guidelines and policies: Can they improve emergency department pain management? J Law, Med & Ethics. 2005;33(4):783-90.
4. Eskin B, et al. Prednisone for emergency department low back pain: a randomized controlled trial. J Emerg Med. 2014 Jul;47(1):65-70.
5. Fox LM, et al. Battlefield acupuncture to treat low back pain in the emergency department. Am J Em. 2018 Jun;36(6):1045-8.
6. Galinski M, Adnet F. Acute pain management in emergency medicine. J Acute Pain. 2007;16(7-8):652-659d.
7. Goldberg H, et al. Oral steroids for acute radiculopathy due to a herniated lumbar disk. JAMA. 313:1915-9.
8. Heyworth J. Pres blog Emerg Med J. 2011;28(5):S1.
9. Johnson SH. Pain management in the emergency department: current landscape and agenda for research. J Law, Med & Ethics. 2005;33(4):739-40.
10. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organisations. Standards, intents, examples and scoring questions for pain assessment and management. Oakbrook Terrace, Illinois; 1999.
11. Kotter T, da Costa BR, Fasller M, et al. Metamizole-associated adverse events: a systematic review and meta-analysis. PLOS One. 2015;10(4):e0122918.
12. Mohan H, et al. The end of the line? The Visual Analogue Scale and Verbal Numerical Rating Scale as pain assessment tools in the emergency department. Emerg Med J. 2010;27:372e375.
13. Motov S, et al. A prospective randomized, double-dummy trial comparing intravenous push dose of low dose ketamine to short infusion of low dose ketamine for treatment of moderate to severe pain in the emergency department. AEJM. 2017.
14. Pourmand A, et al. Low dose ketamine use in the emergency department, a new direction in pain management. Am J Em Med. 2017;914-32.
15. Sakamoto JT, Ward HB, Vissoci JRN, Eucker SA. Are Nonpharmacologic pain interventions effective at reducing pain in adult patients visiting the emergency department? A systematic review and meta-analysis. Acad Emerg Med. 2018. doi: 10.1111/acem.13411. [Epub ahead of print].
16. Santos J, Jones S, Wakefield D, Grady J, Andemariam B. Patient controlled analgesia for adults with sickle cell disease awaiting admission from the emergency department. Pain Res Manag. 2016;2016:3218186.
17. Smith JE, Rockket M, Creanor S, et al. PAin SoluTions. In: the Emergency Setting (PASTIES) – patient controlled analgesia versus routine care in emergency department patients with non-traumatic abdominal pain: randomised trial. BMJ. 2015;350:h3147.
18. Smith S. Guideline for the management of pain in adults. London: College of Emergency Medicine, Clinical Effectiveness Committee; 2010.
19. Todd KH, Ducharme J, Choiniere M, Crandall CS, Fosnocht DE, Homel P, et al. Pain in the emergency department: results of the pain and emergency medicine initiative (PEMI) multicenter study. J Pain. 2007;8(6):460-6.

17

Manejo inicial do paciente idoso no departamento de emergência

Flavia Barros de Azevedo

Pontos importantes

- Comparados com adultos jovens, os idosos utilizam o departamento de emergência com maior frequência, necessitam de uma quantidade maior de recursos e apresentam maior probabilidade de desfechos adversos por serem mais suscetíveis a complicações secundárias e a iatrogenias.
- Doenças comuns podem ocasionar sintomas diferentes daqueles observados em adultos jovens. O conhecimento básico das alterações fisiológicas do envelhecimento é fundamental para a formulação de diagnósticos e para o planejamento terapêutico.
- Os padrões de normalidade e de gravidade utilizados nos exames diagnósticos para adultos jovens podem não ser aplicáveis aos idosos.
- O comprometimento cognitivo e o *delirium* apresentam alta prevalência e são subdiagnosticados.
- O planejamento de continuidade da atenção à saúda é fundamental para os desfechos clínicos e evita retornos desnecessários ao departamento de emergência.
- As questões sociais têm papel importante no planejamento de cuidados e devem ser consideradas nas tomadas de decisões.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

A proporção de indivíduos com 60 anos ou mais de idade aumentou de 5,61% no ano 2004 para 9,80% em 2017. Dados publicados pela Organização Mundial da Saúde no ano de 2017 projetam que essa população irá triplicar até o ano de 2050: o número de idosos atingirá 2 bilhões, e constituirão mais de 30% da população mundial. No Brasil, segundo dados do IBGE de 2017, há 30 milhões de pessoas acima dos 60 anos.

Comparados aos adultos jovens, em geral, os pacientes idosos revelam os seguintes padrões:

1. Necessitam de atendimento emergencial com maior frequência.
2. Permanecem por mais tempo nas unidades de emergência.
3. Necessitam de uma quantidade maior de recursos de exames complementares, medicamentos e procedimentos.
4. Têm o dobro de chances de reinternações pelas mesmas condições.
5. Apresentam até dez vezes mais chances de internação pelo pronto-socorro quando se considera aqueles idosos acima de 85 anos de idade.

O atendimento desta população exige uma avaliação ampla, considerando o potencial impacto do histórico do paciente sobre a afecção aguda que o levou à emergência.

Assim, sempre que possível, deve ser realizada a avaliação geriátrica ampla (AGA), definida como um processo multidisciplinar de diagnóstico que identifica limitações médicas, psicossociais e funcionais de uma pessoa idosa frágil com o objetivo de desenvolver um plano coordenado para maximizar a saúde geral e o envelhecimento. O cuidado de saúde de um idoso se estende para além do tratamento médico tradicional da doença, requer avaliação de vários problemas, incluindo componentes físicos, cognitivos, afetivos, sociais, financeiros, ambientais e espirituais. A AGA se baseia na premissa de que uma avaliação sistemática de idosos

frágeis por uma equipe de profissionais de saúde pode identificar uma variedade de problemas tratáveis e levar a melhores resultados.

ENVELHECIMENTO E CONSEQUÊNCIAS CLÍNICAS NA EMERGÊNCIA

O processo normal de envelhecimento, denominado senescência, é importante por influenciar a epidemiologia, a apresentação de doenças, a interpretação dos exames complementares e a terapêutica. A Tabela 1 resume as alterações fisiológicas típicas do envelhecimento e suas consequências clínicas mais comuns.

APRESENTAÇÃO DO PACIENTE IDOSO NO DEPARTAMENTO DE EMERGÊNCIA

Pacientes idosos frequentemente se apresentam no departamento de emergência (DE) com queixas e problemas inespecíficos, incluindo algumas síndromes geriátricas que compõem as "grandes gigantes da geriatria": imobilidade, queda, incontinência, demência, depressão, iatrogenia, *delirium* etc. No atendimento de emergência, é importante que o clínico as identifique e inicie de imediato o tratamento medicamentoso ou não.

O diagnóstico diferencial do idoso no DE, além de normalmente amplo, deve ser elaborado precocemente, identificando-se inicialmente as condições que possam requerer cuidados mais críticos. Tal necessidade se explica porque, mesmo quando parecem estáveis na avaliação inicial, os idosos apresentam maior probabilidade de estar agudamente enfermos do que jovens com o mesmo quadro clínico. Além disso, idosos que sofrem de um quadro clínico grave tendem a deteriorar mais rapidamente do que jovens.

TABELA 1 Alterações fisiológicas do envelhecimento e consequências clínicas

Alterações cardiovasculares	Consequências clínicas
▪ Diminuição da complacência ventricular ▪ Diminuição da resposta cronotrópica e inotrópica ao estímulo simpático ▪ Aumento da espessura e enrijecimento das paredes arteriais	▪ Maior prevalência de disfunção diastólica ▪ Maior risco de hipotensão ortostática ▪ Diminuição da capacidade de elevação do débito cardíaco
Alterações gastrintestinais	**Consequências clínicas**
▪ Lentificação e alterações de sincronia na fase inicial da deglutição ▪ Diminuição do fluxo sanguíneo hepático ▪ Diminuição da motilidade intestinal	▪ Maior risco de disfagia e aspiração ▪ Diminuição da metabolização hepática de medicamentos ▪ Tendência a obstipação
Alterações respiratórias	**Consequências clínicas**
▪ Diminuição da complacência pulmonar e maior rigidez da caixa torácica ▪ Diminuição do *clearance* mucociliar ▪ Menor sensibilidade à hipóxia e à hipercapnia	▪ Necessidade de maior esforço inspiratório e expiratório ▪ Aumento de risco de infecções respiratórias ▪ Diminuição da percepção de dispneia
Alterações renais	**Consequências clínicas**
▪ Diminuição da taxa de filtração glomerular ▪ Diminuição da função tubular e perda da capacidade de concentração e diluição da urina	▪ Necessidade de correção de dose para algumas drogas ▪ Maior risco de desidratação, sobrecarga de volume e distúrbios hidroeletrolíticos
Alterações neurológicas e sensoriais	**Consequências clínicas**
▪ Perda neuronal, especialmente em áreas pré-frontais e do hipocampo ▪ Diminuição das sinapses dendríticas e da plasticidade sináptica ▪ Opacificação do cristalino e degeneração de fotorreceptores ▪ Perda de células sensoriais da cóclea	▪ Aumento do tempo de reação, dificuldade em tarefas que exigem atenção dividida e declínio da memória episódica ▪ Diminuição da acuidade visual, da sensibilidade a contrastes e aumento do intervalo para adaptação à luminosidade ▪ Perda de audição para frequências médias e altas, especialmente na discriminação da fala
Alterações hematológicas	**Consequências clínicas**
▪ Diminuição da celularidade e da função medular	▪ Maior risco de anemia, trombocitopenia e neutropenia sob condições de estresse

(continua)

TABELA 1 Alterações fisiológicas do envelhecimento e consequências clínicas *(continuação)*

Alterações imunológicas	Consequências clínicas
▪ Diminuição da capacidade proliferativa e da função de linfócitos e neutrófilos	▪ Maior risco de infecções, inclusive sem leucocitose e sem febre
Alterações musculoesqueléticas	**Consequências clínicas**
▪ Perda de massa muscular, redução da densidade óssea e diminuição da capacidade regenerativa da cartilagem articular	▪ Maior risco para dor articular, distúrbios de marcha, quedas e fraturas

É sempre conveniente identificar, com o auxílio de acompanhantes, se o paciente idoso apresentou mudança de seu estado geral ou funcional à medida que o quadro em análise se instalou, pois situações clínicas de maior gravidade associam-se com piora funcional.

Além de quadros clínicos inespecíficos, é comum que idosos procurem o DE com apresentações atípicas de doenças comuns. Isso pode resultar de inúmeros fatores (como medicações betabloqueadoras, uso de polifarmácia e comorbidades associadas) e não somente da senescência. Diante de quadros inespecíficos ou atípicos, a interação entre múltiplas comorbidades e diversos fatores desencadeantes deve ser considerada.

As infecções são um motivo frequente de visita à emergência por idosos e constituem excelente exemplo de apresentação atípica de doença comum. Episódios de bacteremia são mais comuns em idosos do que em jovens; porém, muitos sinais, sintomas e achados clínicos que utilizamos para a sua identificação podem estar ausentes nos idosos também por alteração da reserva funcional do sistema imune. Além disso, a falta da resposta febril em idosos tende a retardar o diagnóstico infeccioso, aumentando sua morbidade. Indicadores comuns de infecção em idosos variam desde piora do estado funcional, confusão mental aguda (incluindo *delirium*), até fraqueza e quedas. Diante da instalação abrupta de quaisquer dessas situações, a etiologia infecciosa deve sempre ser investigada.

É de suma importância reconhecer que idosos que se apresentam com febre possuem infecções em até 90% dos casos – e a maior parte delas de etiologia bacteriana.

O exame físico do idoso pode variar desde óbvios achados infecciosos, passando por alterações pouco específicas, como uma leve hipotensão, taquipneia e hipotermia (que, no entanto, reforçam a suspeita infecciosa) até praticamente nenhum achado clínico.

TRIAGEM E AVALIAÇÃO INICIAL

Caso não haja uma emergência, como *delirium*, trauma, hipotensão sintomática etc., os pacientes idosos devem ser prontamente avaliados pelo serviço de triagem.

A triagem compreende as mesmas etapas de avaliação do paciente adulto jovem, acrescida da busca ativa dos seguintes fatores de piora:

- Mudanças recentes no estado funcional de base.
- Mudanças recentes na medicação.
- Potencial agudização de doenças crônicas.
- *Delirium*.

A triagem deve separar aqueles pacientes que não apresentam nenhuma piora do seu quadro crônico (e que talvez busquem a emergência por insatisfação com a própria doença ou com a sua condução) daqueles que realmente apresentam piora aguda de sua condição crônica. Nestes, finalmente, deve ser sempre investigado se há não aderência terapêutica, importante motivo de descompensação.

Finalmente, na triagem do paciente idoso, além do nível de consciência e da orientação temporoespacial, pode ser necessário utilizar algum parâmetro de avaliação cognitiva. Isso porque portadores de algum déficit cognitivo podem fornecer informações errôneas, dificultando o diagnóstico.

Em um paciente idoso com critérios de gravidade na triagem, considere realizar imediatamente os seguintes parâmetros:

- Avaliação da oxigenação (oximetria de pulso).
- Glicemia capilar.
- Estabilidade hemodinâmica (pressão arterial, frequência cardíaca e perfusão periférica).
- Eletrocardiograma.
- Coleta de exames (gasometria e eletrólitos, para identificar imediatamente desequilíbrios ácido-base e hidroeletrolíticos).

MUDANÇAS DE ESTADO FUNCIONAL E NA MEDICAÇÃO

Mudanças agudas de estado funcional podem ser a única alteração do quadro clínico. A partir disto, a história e o exame físico detalhado levarão às hipóteses que orientarão para a correta investigação do caso.

A avaliação de funcionalidade pode ser realizada por instrumentos práticos e ativos, como as escalas ABVDs e AIVDs (Tabela 2). Ainda em relação ao estado funcional, convém mencionar que idosos de mau estado funcional prévio ao evento que o levam à emergência e aqueles com grande perda funcional causada pela afecção aguda apresentam maior probabilidade de desfecho desfavorável.

Tanto mudanças quanto introdução de medicações ao idoso perpassam as seguintes situações de risco: polifarmácia (risco de interações medicamentosas e fármaco-nutrientes), reação adversa à medicação (inclusive descompensações de doenças crônicas) e abstinência medicamentosa. Logo, devem sempre ser apontadas e questionadas pelo médico emergencista.

AGUDIZAÇÃO DE DOENÇAS CRÔNICAS

Doenças crônicas são comuns nos pacientes idosos, e os pacientes frequentemente apresentarão queixas ligadas a elas.

Em relação ao *delirium*, deve-se estar atento que não somente ele é mais frequente em portadores de síndromes demenciais, como a doença de Alzheimer, como tornam a percepção de *delirium* mais difícil, lembrando ser o *delirium* tipo hipoativo o de maior morbidade (Tabela 3).

TABELA 2 Atividades de vida diária para avaliação de funcionalidade

Atividades básicas de vida diária (ABVDs)	Atividades instrumentais de vida diária (AIVDs)
▪ Tomar banho ▪ Vestir-se ▪ Ir ao banheiro, cuidar das eliminações fisiológicas e fazer a higiene ▪ Transferência (deitar, levantar-se e sentar) ▪ Controle esfincteriano urinário e fecal ▪ Alimentar-se	▪ Utilizar o telefone ▪ Realizar as compras necessárias ▪ Organizar, preparar e servir refeições ▪ Realizar tarefas domésticas ▪ Lavar a sua própria roupa ▪ Utilizar transporte público ou táxi ▪ Tomar a medicação com doses e horários corretos ▪ Lidar com dinheiro

TABELA 3 CAM – *Confusion Assessment Method*

1. Início agudo e flutuação no curso
2. Desatenção
3. Pensamento desorganizado
4. Alteração do nível de consciência
O diagnóstico de *delirium* se impõe quando os itens 1 e 2 estiverem presentes acrescidos dos itens 3 e/ou 4.

Se por um lado portadores de alterações leves, como o comprometimento cognitivo leve – de difícil detecção na emergência –, podem deixar de fornecer informações importantes acerca de seu quadro, por outro lado, ainda que portadores de déficits cognitivos moderados ou graves, há alguns sintomas que somente poderão ser identificados pelo relato do paciente. Em suma, deve-se ter alto índice de suspeita para identificar as alterações cognitivas, utilizar como informantes familiares ou cuidadores sempre que possível, mas não deixar de buscar informações diretamente com o paciente sempre que seja possível algum grau de comunicação.

TRANSIÇÕES: INTERNAÇÃO OU ALTA HOSPITALAR

Em idosos há correlação entre internação hospitalar não planejada e maiores riscos de infecção hospitalar, declínio funcional, *delirium* e eventos adversos ligados à investigação ou ao tratamento. O planejamento de alta e de cuidados pós-hospitalares deve começar desde a avaliação inicial do idoso no departamento de emergência.

No planejamento é fundamental que o fluxo adequado de informações entre cada ponto de cuidado esteja assegurado, prevenindo erros de conduta e duplicidade de exames e procedimentos.

No momento da alta hospitalar (quer ocorra a partir de uma unidade de internação, quer diretamente do pronto-socorro), as necessidades de seguimento do paciente precisam ser consideradas, e o paciente e familiares devem ser orientados e encaminhados seja para uma unidade de apoio, seja para reabilitação.

Idosos que recebem alta em estado funcional pobre tendem a retornar precocemente ao DE e a reinternar. Esses pacientes se beneficiam de consulta precoce com um médico geriatra.

QUANDO NÃO INVESTIGAR

Nem sempre o uso de todos os meios diagnósticos e terapêuticos à disposição é a melhor abordagem

para o paciente idoso. Para cada decisão terapêutica a tomar é fundamental considerar suas consequências e quais passos decisórios futuros serão ou não tomados.

Assim, um ponto importante a considerar é: em pacientes cujo estado funcional prévio é muito ruim, em que múltiplas comorbidades graves se associam e há fragilidade avançada, pode ser útil ponderar o real benefício de se investigar um sintoma novo.

Nesses pacientes, uma abordagem paliativa exclusiva pode ser mais benéfica do que uma conduta médica mais tradicional, voltada à investigação e à abordagem incisiva de etiologias. Neste sentido, a ciência da vontade do paciente, o conhecimento acerca da existência de diretivas antecipadas de vontade ou a discussão com os parentes mais próximos ou os tutores legais poderão ser de grande auxílio decisório.

Finalmente, a visita ao DE pode ser uma boa ocasião para aproximar o paciente e sua família da equipe de cuidados paliativos.

FARMACOLOGIA E REAÇÃO ADVERSA MEDICAMENTOSA

Idosos provenientes da comunidade usam em média três a quatro medicamentos diariamente, média que sobe para sete a oito medicamentos em idosos internados em instituições de longa permanência. Assim, é sempre importante revisar o regime terapêutico prévio e identificar drogas e interações que possam estar relacionadas à apresentação clínica.

A polifarmácia, normalmente conceituada como o uso de 4 ou mais fármacos de uso diário, é reconhecidamente um fator de risco para reações adversas a drogas, interações medicamentosas e para a cascata de prescrições (quando, para um evento adverso erroneamente identificado como um sintoma de doença, prescreve-se um novo medicamento que pode levar a novos efeitos adversos e ao aumento progressivo de medicamentos em uso). Vale notar que a maior parte das internações por efeitos adversos ocorre não por medicações inapropriadas, mas com medicações comumente utilizadas, como antiagregantes e anticoagulantes, hipoglicemiantes orais e insulina.

No envelhecimento normal, a composição corporal altera-se significativamente, com aumento do percentual de tecido adiposo e diminuição do percentual da água corpórea total. Assim, o volume de distribuição e a meia-vida de drogas lipossolúveis aumentam (a meia-vida do diazepam, por exemplo, aumenta de 24 para até 90 horas em idosos). Ao contrário, as drogas hidrossolúveis terão menor volume de distribuição e maior nível sérico, com queda da meia-vida, levando, por exemplo, ao potencial de intoxicação digitálica mesmo na dose preconizada para um adulto jovem.

Idosos são sujeitos à alta incidência de reações adversas medicamentosas (RAM), explicada em parte pela maior prevalência de polifarmácia nessa população, mas também por modificações decorrentes do processo de senescência.

Reconhecendo esta complexidade farmacológica, a Associação Americana de Geriatria (AGS) atualiza com frequência os "Critérios de Beers" para a farmacoterapia do idoso. A última revisão é de 2015 e pode ser encontrada *online*. Os critérios incluem mais de 50 medicamentos designados em uma das três categorias: aqueles que devem ser sempre evitados (p. ex., barbitúricos, clorpropamida); aqueles que são potencialmente inapropriados em idosos com condições de saúde ou síndromes particulares e aqueles que devem ser usados com cautela.

GRANDES SÍNDROMES GERIÁTRICAS

Existe um grupo de condições notoriamente mais prevalentes e importantes na população geriátrica: fragilidade, *delirium*, quedas, distúrbios do sono, tontura, síncope, úlceras de pressão e incontinência urinária.

As síndromes geriátricas não abordadas em outros capítulos deste livro e que possuem relevância maior no contexto da emergência serão abordadas a seguir.

Fragilidade

Fragilidade é uma síndrome clínica caracterizada por aumento da vulnerabilidade e pela diminuição da capacidade em manter a homeostase, com acentuada diminuição da reserva funcional em múltiplos sistemas, podendo manifestar-se independentemente da presença de doenças nos idosos.

Idosos frágeis apresentam pior prognóstico, tendem a recuperar-se sem retornar a seu estado funcional prévio, além de apresentar maior risco de quedas e reações adversas a drogas e maior probabilidade de readmissão na emergência, sendo, portanto, importante identificá-los.

Dentre os diferentes critérios de identificação do idoso frágil, os critérios do *Study of Osteoporotic Fractures* (*SOF index*) parecem mais apropriados às situações de emergência (Tabela 4).

Há uma outra ferramenta para avaliar a fragilidade que leva apenas alguns minutos para ser executada e pode ser incorporada na emergência na abordagem do paciente idoso: a escala FRAIL. O mnemônico "FRAIL" é útil para lembrar as questões relacionadas na Tabela 5.

Quedas

No Brasil, 29% dos idosos caem ao menos uma vez ao ano e 13% caem de forma recorrente. Cerca de 5 a 10% das quedas em idosos residentes na comunidade têm consequências lesões graves como fratura e traumatismo craniano, aumentando o risco de dependência funcional e morte. Metade dos idosos hospitalizados por fratura de quadril não recupera a mobilidade prévia ao evento e 20% falecem em um ano.

No atendimento inicial ao idoso que sofreu uma queda é importante explorar atentamente a possibilidade de doenças agudas, como quadros infecciosos e AVC, dado que a queda pode funcionar como evento sentinela para estas condições. A queda, no entanto, pode ser apenas a manifestação de um declínio inespecífico no estado geral de saúde ou, por exclusão, um evento casual.

TABELA 4 *SOF index* para detecção de fragilidade

▪ Perda de peso correspondente a pelo menos 5% nos últimos 2 anos
▪ Incapacidade de levantar e sentar 5 vezes em seguida da cadeira sem auxílio das mãos
▪ Relato de sentir-se "sem energia" quando questionado(a) ativamente.
A presença de ao menos dois dos três critérios identifica o portador de fragilidade.

TABELA 5 FRAIL: ferramenta para detecção de fragilidade

▪ *Fatigue* ("Você está cansado?")
▪ *Resistência* ("Você consegue subir um lance de escadas?")
▪ *Ambulação* ("Você consegue andar um quarteirão?")
▪ *Ilnesses* (presença de mais do que 5 doenças crônicas)
▪ *Loss* (perda de peso maior do que 5%)

A presença de "Sim" para três critérios ou mais indica fragilidade. A presença de "Sim" para uma ou duas perguntas indica pré-fragilidade.

Maus-tratos

Até 5% dos idosos sofrem abusos físico, verbal, psicológico, financeiro ou negligência. Idosos vítimas de maus-tratos apresentam risco três vezes maior de morte e de institucionalização. Em uma revisão sistemática de abuso de idosos a partir de 2015, a prevalência de abuso nas Américas do Norte e do Sul foi relatada como variando de 10% em idosos cognitivamente intactos a 47% em idosos com demência.

Os maus-tratos ao idoso constituem um importante desafio clínico, pois compreendem diagnósticos diferenciais de várias situações (p. ex., desnutrição por condições crônicas ou acesso pobre a alimentos, depressão ou desespero, lesões acidentais ou provocadas), bem como podem ser causa de exacerbação de condições clínicas até então compensadas.

Os maus-tratos a idosos podem ter um impacto severo no idoso vulnerável que tem reservas sociais, financeiras e funcionais precárias. As consequências para a saúde incluem múltiplas hospitalizações, não adesão terapêutica, viver na miséria, úlceras por pressão, doenças psiquiátricas e médicas não tratadas e quedas. Um incidente de exploração financeira pode fazer com que a vítima idosa perca a independência e o apoio necessário para viver, e essas perdas podem resultar em morbidade e talvez até em morte.

Vários fatores foram associados ao aumento da vulnerabilidade ao abuso. As maiores taxas de abuso de idosos são em mulheres e em pessoas com 80 anos de idade ou mais. O agressor em 90% dos casos é um membro da família (geralmente cônjuge ou filho adulto).

Na emergência cabe ao médico não apenas identificar o idoso vítima de maus-tratos, mas também aqueles com risco futuro, agindo com cuidado para não levantar suspeitas infundadas, contando sempre com o apoio do serviço social. Há alguns sinais físicos que devem ser alertados: achados cutâneos (lacerações de pele, escoriações, lacerações e contusões); fraturas; desnutrição; desidratação e úlceras por pressão.

O abuso de indivíduos mais velhos está associado a depressão, comprometimento cognitivo, perda da capacidade funcional e aumento da mortalidade.

LITERATURA RECOMENDADA

1. American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc. 2015 Oct 8;1532-5415.
2. Halter J, et al. Hazzard's geriatric medicine & gerontology. 6. ed. McGraw-Hill Professional; 2009.
3. Hwang U, Richardson LD, Harris B, Morrison RS. The quality of emergency department pain care for older adult patients. Journal of the American Geriatrics Society. 2010;58(11):2122-8.
4. Hwang U, Shah MN, Han JH, Carpenter CR, Siu AL, Adams JG. Transforming emergency care for older adults. Health Affairs (Project Hope). 2013;32(12):2116-21.
5. Inouye SK, Westendorp RGJ, Saczynski JS. Delirium in elderly people. Lancet. 2014;383(9920):911-22.
6. Iqbal J, Denvir M, Gunn J. Frailty assessment in elderly people. Lancet. 2013;381(9882):1985-6.
7. Tinetti ME, Kumar C. The patient who falls: "it's always a trade-off." JAMA. 2010;303(3):258-66.

18

Avaliação e manejo do paciente com agitação psicomotora no departamento de emergência

Rodrigo Antonio Brandão Neto
Heraldo Possolo de Souza
Júlio César Garcia de Alencar

Pontos importantes

- Pacientes com doenças psiquiátricas (depressão, psicose etc.) ou alteração do comportamento (agressividade, delírio, alucinações etc.) são bastante comuns no departamento de emergência (DE).
- A avaliação do médico emergencista visa principalmente excluir alguma causa orgânica que esteja causando ou piorando o quadro psiquiátrico e determinar que o paciente está estável, podendo ser atendido ou encaminhado para atendimento psiquiátrico exclusivo.

PACIENTES COM AGITAÇÃO PSICOMOTORA

A avaliação inicial de pacientes com quadro de agitação psicomotora tem como objetivo descartar situações imediatamente ameaçadoras à vida e afastar causas orgânicas que possam ter desencadeado ou piorado o quadro.

Deve-se obter sinais vitais, fazer um histórico do paciente, realizar um exame físico e obter dados laboratoriais de referência.

Psicose, mania, síndromes de abstinência, intoxicação por drogas, delírio ou até mesmo depressão e ansiedade podem causar agitação psicomotora, comportamentos agressivos ou desorientação. Outras causas de agitação aguda incluem efeitos adversos de medicamentos, dor, abuso de substâncias ou agravamento de uma doença crônica subjacente.

Frequentemente é necessário, antes mesmo da avaliação inicial, tomar medidas para garantir a segurança do paciente e do pessoal envolvido no atendimento. Se possível, deve-se diminuir os estímulos externos, colocando o paciente em uma sala silenciosa, e remover de imediato objetos potencialmente perigosos do ambiente. Se houver dano iminente a profissionais de saúde, outros pacientes ou visitantes, ou ao próprio paciente, é necessário realizar restrição física, porém essa é uma medida extrema.

Algumas doenças podem cursar com sintomas similares aos da psicose (Tabela 1). História, exame físico e exames auxiliares devem ser dirigidos à busca de uma dessas doenças. Ausência de diagnóstico de doença psiquiátrica prévia, início abrupto do quadro, sintomas e sinais associados (p. ex., febre ou cefaleia) sugerem uma causa secundária do surto psicótico e esses pacientes devem ser mais bem triados.

Os exames a serem solicitados dependem basicamente da suspeita clínica. Por exemplo, tomografia computadorizada (TC) de crânio deve ser pedida se a suspeita for de tumor cerebral, ou exame do líquido cefalorraquidiano (LCR) na suspeita de meningoencefalite.

Manejo

O tratamento deve ser sempre dirigido à causa de agitação psicomotora, se houver.

Uma vez descartadas patologias orgânicas, pode-se considerar encaminhar o paciente para um serviço especializado de psiquiatria.

A terapia farmacológica deve ser avaliada para o controle da agitação. Ao considerar as opções de tratamento farmacológico, deve-se avaliar o diagnóstico subjacente, apresentação dos sinais e sintomas, riscos e benefícios potenciais de agentes específicos e determinar a dose adequada e o modo de administração mais fácil dos agentes para agitação aguda.

Como as vias oral e parenteral são equivalentes para alguns agentes, a preferência inicial é pelo uso

TABELA 1 Situações que podem cursar com sintomas similares aos de doenças psiquiátricas

Doenças do SNC	▪ Encefalites ▪ Meningites ▪ Tumores ▪ TCE ▪ Epilepsia do lobo temporal ▪ Demência ▪ Encefalopatias (Wernicke, hepática)
Intoxicações	▪ Álcool ▪ CO ▪ Anticolinérgicos ▪ Drogas ilícitas ▪ Metais pesados
Metabólicas	▪ Hipoglicemia ▪ Hipocalcemia ▪ Crise tireotóxica ▪ Hipo e hipernatremia
Outras	▪ Uremia ▪ Porfiria

CO: monóxido de carbono; SNC: sistema nervoso central; TCE: traumatismo cranioencefálico.

de agentes orais. Se for necessário repetir a medicação, o ideal é esperar 1 hora antes da próxima dose para avaliar adequadamente o comportamento do paciente e o efeito da medicação.

Geralmente, todos os agentes antipsicóticos têm eficácia semelhante em dosagens comparáveis e podem ser usados para tratar agitação aguda. Se possível, deve-se realizar um eletrocardiograma (ECG) para avaliação do intervalo QTc* antes do uso de agentes antipsicóticos devido ao risco de condução cardíaca alterada e arritmias fatais. Em situações clínicas em que o controle da agitação imediatamente é necessário, não se realiza o ECG. Em geral, o intervalo QTc é considerado prolongado quando é ≥ 450 milissegundos em homens e 460 milissegundos em mulheres. O prolongamento do intervalo QTc induzido pela medicação é considerado altamente significativo se ≥ 500 milissegundos.

A seguir, veremos quais são as opções para o controle farmacológico da agitação.

Agentes antipsicóticos típicos

Também chamados de antipsicóticos de primeira geração ou convencionais, os neurolépticos clássicos bloqueiam os receptores de dopamina e estão fortemente associados a sintomas extrapiramidais, como distonias, acatisia ou inquietação, parkinsonismo e bloqueio anticolinérgico (boca seca).

Agentes comumente usados para agitação aguda dentro dessa classe incluem haloperidol, flufenazina e clorpromazina, uma vez que estão disponíveis em várias formas e dosagens, além de serem usados há décadas, com dados clínicos e anedóticos que corroboram sua eficácia.

Os efeitos adversos que limitam o uso desses medicamentos em agitação aguda incluem sedação, hipotensão, risco de sintomas extrapiramidais, prolongamento do intervalo QTc e risco de *torsades de pointes*, além da síndrome neuroléptica maligna, comentada no capítulo sobre febre e síndromes hipertérmicas.

Os sintomas extrapiramidais comuns encontrados com a administração aguda de agentes de primeira geração incluem acatisia e os sintomas parkinsonianos de distúrbios do tremor e da marcha. As distonias agudas, que ocorrem com menor frequência, mas que podem ser graves, incluem torcicolo, espasmo laríngeo e crise oculógira. A distonia aguda está associada mais frequentemente com os agentes de alta potência (p. ex., flufenazina, haloperidol e droperidol).

O haloperidol é a medicação mais utilizada nessas situações. Se utilizado por via IM, foram estudadas doses de 2 a 10 mg, repetidas a cada 15 a 30 minutos, conforme necessário, para obter efeitos calmantes; a administração subsequente de 25% da dose é recomendada em *bolus*. Deve ser utilizada a menor dose única e cumulativa efetiva. Doses entre 2,5 e 10 mg foram avaliadas em estudos clínicos como a medicação primária ou o comparador ativo, com a dosagem mais comum de 5 mg inicialmente, com doses repetidas em 1 a 2 horas, conforme necessário. A coadministração com lorazepam tem efeitos calmantes aditivos, mas uma maior incidência de sedação. A dose típica seria de 2,5 a 5 mg IM ou IV, a qual deve se repetir até de 1/1 h – máximo de 80 mg. Prefere-se via de infusão IM, pois é rapidamente absorvida e tem pico de concentração em 20 minutos. A via de infusão IV aumenta os riscos de efeitos adversos.

Raramente são necessárias doses > 35 mg ao dia. O droperidol 2 mg IV é uma opção.

A clorpromazina é um agente antipsicótico de primeira geração, de baixa potência, que também pode ser administrado por via oral ou IM em doses

* QTc = QT + 0,00175 x (FC – 60), sendo QT: o intervalo entre o início do complexo QRS e o final da onda T; FC: frequência cardíaca em batimentos por minuto; QTc: intervalo QT corrigido pela fórmula de Hodges.

de 12,5 a 25 mg inicialmente, com doses repetidas de 25 a 50 mg administradas, se necessário, para acalmar a agitação. Hipotensão, taquicardia e a sedação são comuns e esta última pode ser profunda. Esses efeitos adversos limitam a utilidade desse agente em agitação aguda.

Antipsicóticos atípicos

Os antipsicóticos atípicos também são chamados de antipsicóticos de segunda geração. Esses agentes bloqueiam os receptores de dopamina, mas sua ação precisa não é conhecida.

Os antipsicóticos atípicos têm menor probabilidade que os antipsicóticos típicos de causar sintomas extrapiramidais ou síndrome neuroléptica maligna e apresentam menores taxas de discinesia tardia. Outra vantagem dos antipsicóticos atípicos é a diminuição da necessidade de coadministração de medicamentos para combater efeitos anticolinérgicos adversos. Menos necessidade de benzodiazepínicos concomitantes também é uma vantagem, especialmente em idosos.

A risperidona foi estudada tanto no DE quanto em serviços específicos de psiquiatria para o tratamento da agitação aguda. Não está disponível na forma de uma preparação IM, mas o comprimido oral ou líquido dispersível oral rápido é comparável ao haloperidol IM com e sem lorazepam concomitante. É eficaz a partir de 30 a 60 minutos após a administração e apresenta menores taxas de sintomas extrapiramidais e sedação em relação ao haloperidol; apresenta eficácia comparável à olanzapina VO e IM, mas com maior tempo até o início do efeito.

A olanzapina está disponível como um comprimido oral de rápida dissolução e uma preparação IM, sendo tão eficaz quanto o haloperidol ou a risperidona, com menos sintomas extrapiramidais que o haloperidol, mas com mais hipotensão que a risperidona. A olanzapina administrada por via oral ou IM de 10 mg tem um início de ação mais rápido que o haloperidol IM ou risperidona oral. A hipotensão com olanzapina é um efeito adverso grave e é pior em pacientes que fazem uso concomitante de benzodiazepínicos.

A quetiapina é um antipsicótico específico, que mostrou benefícios para a agitação associada ao *delirium* em uma população de cuidados críticos. A dosagem varia de 12,5 a 200 mg duas vezes diariamente, e os efeitos adversos mais comuns incluem sonolência e hipotensão. A quetiapina não foi estudada especificamente para o tratamento de agitação indiferenciada ou psicótica em adultos. As doses estão limitadas a comprimidos orais.

Benzodiazepínicos

Lorazepam é considerado terapia de primeira linha no tratamento da agitação. A droga é disponível para administração pela via oral, IM, retal ou IV, além de ter início relativamente rápido de ação, sem metabólitos hepáticos ativos. Os benzodiazepínicos ligam-se aos receptores benzodiazepínicos no receptor pós-sináptico γ-aminobutírico-A, o que resulta no aumento do influxo de íons cloreto no neurônio pós-sináptico, levando à hipoexcitabilidade e à estabilização neuronal.

A dose inicial de lorazepam para agitação aguda é de 2 mg, com doses repetidas, se necessário, administradas pelo menos 30 minutos após a dose inicial. A dose cumulativa estudada é de 4 mg ao longo de 2 a 4 horas; entretanto, esquemas posológicos de até 8 mg foram descritos. O início da ação é de 0,5 a 1 hora, com duração de 6 a 8 horas e uma meia-vida de 13 horas em adultos, que é estendida para 16 horas em idosos e até 72 horas em pacientes com insuficiência renal. O lorazepam é eficaz tanto na agitação indiferenciada como por psicose, e uma dose de 2 mg pode ser tão efetiva quanto 5 mg de haloperidol, com benefícios aditivos quando administrada em combinação com outros agentes (exceto a olanzapina).

O efeito adverso mais comum do lorazepam ou outros benzodiazepínicos é a sedação. O lorazepam pode causar depressão respiratória e hipotensão, particularmente com administração repetida e de alta dose. Outros efeitos adversos notáveis são a agitação paradoxal e a ativação ou a piora da confusão, mais comumente observada em pacientes com *delirium* e em idosos.

Anti-histamínicos

Os anti-histamínicos são drogas utilizadas para agitação, primordialmente em crianças, e as duas medicações mais utilizadas são a difenidramina e a hidroxizina.

Tratamento

A agitação aguda é tratada com benzodiazepínicos ou antipsicóticos, ou ambos. Para crianças e adolescentes ou para uso adjunto, considerar o uso de anti-histamínicos. Nenhuma terapia farmacológica

provou ser ótima para agitação no paciente idoso que se apresenta no DE com ou sem demência.

Terapias não farmacológicas, como reorientação ao meio ambiente, fornecimento de comida, água e banheiro e a garantia de que o paciente esteja com seus aparelhos auditivos e óculos, são importantes.

Se a medicação for necessária, selecionar um agente com base em seu perfil de efeitos adversos, na menor dose efetiva e na via menos invasiva de administração.

Em pacientes com *delirium*, deve-se tratar os processos patológicos subjacentes. A maioria dos antipsicóticos atípicos não foi investigada em idosos para tratamento de agitação no DE, mas pequenos estudos investigaram a segurança e a eficácia da ziprasidona IM e da olanzapina IM nesse grupo.

Os pacientes idosos são mais suscetíveis a sintomas extrapiramidais, sedação e confusão mental com o uso de antipsicóticos. Todos os agentes antipsicóticos podem aumentar a mortalidade por todas as causas em idosos, especialmente naqueles com demência. Os benzodiazepínicos devem ser usados com cautela, pois podem causar desinibição paradoxal e aumento da agitação em pacientes idosos, mesmo em doses tão baixas quanto 1 mg de lorazepam. Se um benzodiazepínico for usado, considere um agente de curta duração, como o lorazepam, oxazepam ou temazepam, de modo a minimizar os efeitos prolongados.

Em crianças, as principais medicações são os anti-histamínicos e os benzodiazepínicos. Se um regime antipsicótico for necessário, clorpromazina, haloperidol, risperidona, olanzapina ou IM ziprasidona podem ser usados.

PSICOSES

As psicoses se caracterizam por contato prejudicado com a realidade. Suas manifestações incluem alucinações, delírios, comportamento motor desorganizado ou anormal, pensamento desorganizado e os chamados sintomas negativos, como catatonia, anedonia e associalidade.

A avaliação do paciente psicótico que se apresenta no DE pode ser um desafio, porque os pacientes podem estar agitados, combativos, não cooperativos ou incapazes de fornecer qualquer história.

Em primeiro lugar, deve-se tentar minimizar qualquer potencial de dano à equipe assistencial e ao paciente e garantir a segurança da equipe do DE. No caso de um paciente agressivo ou violento, pode ser necessário o uso de técnicas de restrição física ou química.

Além do comportamento motor grosseiramente desorganizado ou anormal (discutido a seguir), não há achados físicos específicos associados aos distúrbios psicóticos. O objetivo do exame físico é a exclusão de condições médicas ou traumáticas coexistentes.

A catatonia, que é uma "diminuição acentuada da reatividade ao meio ambiente", não é encontrada com frequência no DE. Deve-se lembrar de que pacientes com catatonia frequentemente apresentam causas orgânicas para o distúrbio.

Pacientes considerados violentos, com risco de autoagressão ou incapazes de cuidar de si mesmos normalmente requerem avaliação psiquiátrica emergencial e possível tratamento psiquiátrico hospitalar. Também devem ser internados pacientes com psicose de início recente ou com piora dos sintomas psicóticos subjacentes. Pacientes com psicoses conhecidas sob aparente bom controle podem ser encaminhados para tratamento ambulatorial.

O manejo pode necessitar medicações antipsicóticas em pacientes agitados, conforme discutido neste capítulo, na seção que trata da agitação psicomotora.

CRISES DE ANSIEDADE

A ansiedade é um sintoma muito comum no DE. Transtornos psicológicos ou abuso de substâncias podem causar sintomas de ansiedade isoladamente ou em combinação com outros sintomas. Os pacientes com transtornos de ansiedade procuram atendimento médico duas vezes mais que os pacientes sem ansiedade. Isso se deve em parte ao fato de que os transtornos de ansiedade, especialmente o transtorno do pânico, podem imitar condições de risco à vida.

A forma de apresentação dos pacientes no DE pode ter um grande espectro de sintomas. Podem queixar-se desde de sintomas leves, como ansiedade e insônia e até de sensação de morte iminente, com dores no peito, falta de ar, palpitações ou parestesias. O desconhecimento dos transtornos de ansiedade, que são tratáveis, continua o ciclo de excessiva utilização de recursos médicos.

Há cerca de 10 vezes mais risco de suicídio entre os pacientes com transtornos de ansiedade em comparação com a população geral. Quando um paciente tem um transtorno de ansiedade e um

transtorno de humor, o risco de suicídio é maior que em qualquer uma das doenças isoladamente.

Uma vez descartada doença orgânica, esses pacientes podem ser medicados com ansiolíticos (benzodiazepínicos). As drogas de escolha são:

- Diazepam 10 mg VO,
- Lorazepam 2 mg VO.
- Alprazolam 1 mg VO.
- Clonazepam 1 a 2 mg VO.

A grande maioria dos pacientes responde bem à medicação e não necessita de avaliação psiquiátrica imediata. A necessidade de internação é rara, exceto para excluir uma condição com risco à vida. Mudanças de medicação ou início de antidepressivos devem ser feitos em conjunto com o psiquiatra ou com o médico primário do paciente.

DEPRESSÃO E RISCO DE SUICÍDIO

Transtornos depressivos são comuns no DE, mas são frequentemente pouco reconhecidos, principalmente na população geriátrica.

O diagnóstico requer pelo menos 5 dos 10 seguintes sintomas:

- Humor deprimido.
- Anedonia.
- Ideação suicida com ou sem plano específico.
- Perda ou ganho significativo de peso.
- Insônia ou hipersônia.
- Sentimentos de inquietação.
- Agitação ou retardo psicomotor.
- Sentimentos de inutilidade ou culpa inadequada.
- Fadiga ou perda de energia.
- Dificuldade de concentração.

Pelo menos um dos sintomas deve ser humor deprimido ou anedonia. Os sintomas devem estar presentes por pelo menos duas semanas, não podem ser devidos a abuso de substâncias ou condições médicas e devem causar prejuízo significativo no funcionamento normal.

A parte mais importante da avaliação é a avaliação do risco de suicídio. O escore *SAD PERSONS* é uma ferramenta útil para avaliar o risco de suicídio e identificar transtorno depressivo, respectivamente (Tabela 2).

A avaliação do risco de suicídio deve usar perguntas diretas e não ameaçadoras em relação aos pensamentos ou intenções de suicídio ou homicídio do paciente. Além disso, deve-se ainda tentar buscar informações de familiares e amigos.

A necessidade de internação ou avaliação psiquiátrica do paciente deprimido é baseada na avaliação de danos a si ou aos outros, na capacidade de cuidar de si mesmo, no nível de ambiente de apoio em casa e na complicação de problemas de abuso de drogas ou de substâncias. Qualquer alteração nesses itens indica avaliação psiquiátrica para verificar necessidade de internação hospitalar.

- **Escore**: uma resposta positiva à presença de depressão ou desesperança, perda de processos ra-

TABELA 2 Escala *SAD PERSONS* – modificada para diagnóstico de depressão no departamento de emergência

Mnemônico	Característica		Pontuação
S	Sexo	Masculino	1
A	*Age* (idade)	< 19 ou > 45	1
D	Depressão ou desesperança	Depressão ou diminuição da concentração, apetite, sono, libido	2
P	Prévia tentativa ou tratamento	Atendimento ambulatorial ou hospital psiquiátrico prévio	1
E	Excesso no uso de álcool ou drogas	Estigmas de adição crônica ou uso frequente recente	1
R	Racionalidade (perda da racionalidade)	Síndrome cerebral orgânica ou psicose	2
S	Separado, viúvo ou divorciado		1
O	Organização ou seriedade da tentativa	Planejamento bem feito ou método arriscado	2
N	Não há apoio social	Sem familiares próximos, amigos, trabalho ou engajamento religioso	1
S	*Stated future intent* (declarou intenção futura)	Determinado a repetir a tentativa ou ambivalente	2

cionais de pensamento, um plano organizado e sério para tentar o suicídio e resposta afirmativa ou ambivalente sobre a intenção futura de cometer suicídio recebem dois pontos cada. As outras respostas positivas recebem um ponto. Um escore ≤ 5 indica que, provavelmente, o paciente pode receber alta com segurança; um escore ≥ 9 indica necessidade de internação psiquiátrica; escores entre 6 e 8 indicam necessidade de avaliação psiquiátrica no DE.

LITERATURA RECOMENDADA

1. DeSelm TM. Mood and ansiety disorders. In: Tintinalli JE. Tintinalli emergency medicine. McGraw-Hill; 2016.
2. Garris S, Hughes C. Acute agitation. In: Tintinalli JE. Tintinalli emergency medicine. McGraw-Hill; 2016.
3. Hockberger R, Rothstein RJ. Assessment of suicide potential by non-psychiatrists using the SAD PERSONS score. J Emerg Med. 1988;99:6.
4. Tobias AZ. Psychoses. In: Tintinalli JE. Tintinalli emergency medicine. McGraw-Hill; 2016.

19

Comunicação no departamento de emergência

Hassan Rahhal
Sabrina Corrêa da Costa Ribeiro

Pontos importantes

- A boa e efetiva comunicação é uma competência importante a ser aperfeiçoada e aplicada para melhorar os cuidados com o paciente e a relação profissional.
- Muitos pacientes admitidos à emergência não estão em condição clínica ou neurológica para tomar decisões complexas em relação ao tratamento. Porém, mesmo nessas situações, pode ser possível apreender o que é importante no cuidado do paciente e o que ele tem como prioridade.
- Exercer uma comunicação efetiva com a equipe multiprofissional, compartilhando as decisões acerca do planejamento terapêutico do paciente e atribuindo um espaço oficial de diálogo entre as equipes, pode auxiliar.
- O departamento de emergência é um ambiente que apresenta vários desafios. Muitas vezes não há um local adequado para conferência familiar, as decisões precisam ser tomadas rapidamente e frequentemente esse é o primeiro contato do profissional com a família. O protocolo SPIKES tem sido utilizado por muitas instituições como padrão para comunicação de más notícias.

INTRODUÇÃO

Comunicação é uma competência que pode ser estudada e aperfeiçoada com o devido treinamento. Nas faculdades de Medicina e nos programas de residência, nota-se uma preocupação crescente com o desenvolvimento dessa competência no médico.

O departamento de emergência (DE) possui algumas particularidades, como uma demanda crescente pelo serviço, trabalho compartilhado entre vários profissionais da mesma e de outra área da saúde, alto nível de incerteza associada à particularidade do paciente que procura o serviço, alta demanda com pouco tempo livre e pouco tempo para se estabelecer uma relação profunda com o paciente e seus acompanhantes. Nesse contexto, a boa e efetiva comunicação é uma competência importante a ser aperfeiçoada e aplicada para melhorar os cuidados com o paciente e a relação profissional.

Didaticamente, separaremos aqui a comunicação geral estabelecida no DE e a comunicação de más notícias.

COMUNICAÇÃO GERAL

Aprimorar as habilidades de comunicação entre profissionais é um dos objetivos para melhorar a segurança e a experiência do paciente durante seu atendimento ou internação.

Após um estudo para analisar eventos adversos ocorridos em DE na Espanha, 10 recomendações foram elaboradas pela Sociedade Espanhola de Medicina de Urgência e Emergência, e 4 delas envolvem diretamente comunicação: solicitar ajuda quando há dúvida; transmitir de forma clara e por escrito as informações do paciente nas trocas de turno; reconhecer erros, notificar incidentes e colaborar para melhorar os processos; explicar ao paciente de forma clara a conduta proposta, esclarecendo dúvidas e apontando alternativas.

Uma comunicação efetiva inclui:

1. Escuta ativa das demandas, dúvidas, medos e angústias do paciente e seus acompanhantes ou do outro profissional de saúde.

2. Evitar interrupções no discurso da outra pessoa.
3. Validar os sentimentos e argumentos da outra pessoa.
4. Utilização de uma linguagem não verbal apropriada (ao se sentar, ao cumprimentar, ao ouvir).
5. Manutenção da calma e de um tom de voz adequado nas situações difíceis.
6. Demonstração de respeito pelas opiniões expressas, ainda que discordantes das suas próprias.
7. Construção de frases claras, objetivas.
8. Estabelecimento de "alças fechadas" entre profissionais (confirmação da execução de uma determinada ação que foi solicitada ou da compreensão da mensagem transmitida).
9. Buscar um consenso e evitar enfrentamentos, saber quando ceder.
10. Confortar a outra pessoa que está lidando com uma situação difícil.
11. Lidar com as incertezas em grupo para fortalecer a equipe de trabalho.

De forma geral, existem pontos cruciais que envolvem comunicação ao longo do trajeto de um paciente em um DE, os quais abordaremos a seguir. Esses momentos são oportunidades para a ocorrência de conflitos e, por isso, devem ser estudados e otimizados.

Triagem

Existem vários protocolos estabelecidos para triagem do paciente de acordo com sua gravidade clínica. O intuito é identificar aqueles que precisam ter um fluxo mais rápido dentro do DE para que eventos associados a maior risco de morte possam ser rapidamente abordados.

Apesar disso, pacientes podem não compreender os critérios estabelecidos e discordar da sua categorização na triagem ao julgar que o seu agravo é um problema sério. Uma alternativa para lidar com essa adversidade é explicar ao paciente os motivos pelos quais ele foi categorizado de uma determinada maneira. Isso pode ser feito diretamente durante o atendimento da triagem, mas também com recursos informativos, como cartazes e vídeos.

Avaliação do paciente pelo profissional de saúde

Nesse momento, ocorre a interação principal: anamnese, exame clínico, solicitação e realização de exames complementares etc. É comum que o paciente e sua família informem diversos detalhes de suas histórias, algumas vezes não imprescindíveis ao atendimento, e o emergencista costuma então interromper e direcionar o paciente. É importante valorizar aquele momento de discurso do paciente e da sua família, evitando interrupções. Uma estratégia que pode auxiliar é explicar ao paciente que você deverá algumas vezes direcionar a história contada porque existem outras atribuições a serem cumpridas.

Outro ponto identificado aqui é que frequentemente o paciente não recorda de seus diagnósticos previamente estabelecidos, medicações prescritas ou intercorrências médicas. Isso pode afetar o raciocínio clínico do médico que o atende. Uma maneira de lidar com essa situação é por meio de um prontuário eletrônico integrado, preferencialmente entre as diversas unidades de saúde. Isso também pode auxiliar o profissional que faz a triagem do paciente.

Por fim, a interação entre os profissionais da saúde também é um ponto importante para melhorar os cuidados com o paciente. Enfermeiros, fisioterapeutas, médicos e outros profissionais da saúde possuem diferentes competências e atribuições cotidianamente, mas é da responsabilidade do médico a decisão do plano terapêutico do paciente. Caso a proposta de uma outra equipe profissional não seja aquela estabelecida, pode haver um conflito. Por exemplo, uma pessoa com dor pode ser avaliada como alguém dependente de opioide simulando o quadro, mas uma outra equipe pode julgar que há substrato para o quadro e que ele deve ser valorizado.

Exercer uma comunicação efetiva com a equipe multiprofissional, compartilhando as decisões acerca do planejamento terapêutico do paciente e atribuindo um espaço oficial de diálogo entre as equipes, pode auxiliar nessa etapa.

Transição do cuidado

Passagem de caso ("*handoff*") nas trocas de plantão, visitas médicas e para outros setores do hospital.

A interação entre o profissional que sairá da unidade e aquele que chega à unidade é um momento ímpar para que o cuidado do paciente possa ter uma adequada progressão, mesmo com a saída do primeiro. Da mesma forma, a transição do cuidado do paciente ao ser transferido de serviço (de um leito de emergência para um leito de enfer-

maria) é uma etapa essencial para que se compreenda aquilo que já foi feito e aquilo que se planeja.

O *handoff* do cuidado do paciente é alvo de pesquisas frequentes, sendo indicado como uma das habilidades a se aprimorar para melhorar a segurança do paciente. Várias publicações sobre o assunto indicam que um *handoff* organizado auxilia na redução de erros associados à assistência, como aqueles relacionados com: história e exame clínico, diagnóstico incorreto/atrasado/omitido, terapêutica instituída.

Reconhecer o *handoff* como um ponto importante para a comunicação entre as equipes médicas e valorizar o potencial das falhas nesse processo, que podem prejudicar a assistência ao paciente, são os primeiros passos para readequação na forma como isso é feito. Com o intuito de melhorar o processo, podemos utilizar ferramentas já validadas na literatura, como o SBAR e o IPASS. A seguir exemplificamos o SBAR, um mnemônico mais simples de se gravar e mais estudado no DE.

SBAR

- *Situation*: nome, idade, onde está o paciente e outras características da identificação que podem ser importantes; qual é a condição clínica (situação) que se apresenta no momento; pode-se incluir aqui nesse passo (ou no *Assessment*) a urgência de se reavaliar o paciente e o grau de medidas invasivas planejadas.
- *Background*: características relevantes do passado médico do paciente; pontos relevantes da história que o levaram à condição atual (situação).
- *Assessment*: o que já foi diagnosticado ou aventado até o momento e aquilo que está pendente.
- *Recommendation*: as sugestões de conduta; reforçar as possíveis pendências e as dúvidas pertinentes ao caso.

A pessoa que recebe as informações deve estabelecer uma comunicação em "alça fechada", ou seja, confirmar aquilo que entendeu e perguntar sobre aquilo que não entendeu. Isso garante que a mensagem transmitida foi recebida.

Exemplo de aplicação do SBAR na passagem de plantão:

- Quem sai do plantão: "(*Situation*) Senhor M, um homem de 55 anos de idade. Procurou o nosso serviço por uma dor torácica súbita, dessaturando. Está agora na sala de emergência, tem potencial para ficar grave e você deve ficar de olho nele. Não foi conversado ainda sobre medidas invasivas com ele. (*Background*) Ele tem diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica, obesidade e uma insuficiência cardíaca por miocardite, diagnosticada pela apresentação clínica, padrão compatível na ressonância e ausência de lesão no cateterismo. (*Assessment*) Deu entrada com uma dor torácica em aperto, retroesternal, com duração de 4 horas, apresentava PA de 124 × 90 mmHg, FC de 104 bpm, FR de 18 irpm e SpO_2 de 90%, sem turgência jugular, refluxo abdominojugular ou edema de membros inferiores. A nossa principal hipótese é de embolia pulmonar e solicitamos uma angiotomografia de tórax. Também aguardamos marcadores de necrose miocárdica para estabelecer um diferencial, mas a duração e um cateterismo prévio sem lesões reduzem a probabilidade desse diagnóstico. (*Recommendation*) Deve-se checar os resultados dos exames já coletados e encaminhar o paciente à tomografia; pelo potencial de gravidade, acredito que ele deve ser visto logo no início do plantão."
- Quem recebe o plantão: "OK. Então, M é um homem com 55 anos de idade, potencialmente grave, com suspeita de embolia de pulmão sem repercussão hemodinâmica e sem insuficiência respiratória. Tenho que encaminhar o paciente à tomografia, checar os resultados de exames séricos e discutir com ele sobre medidas invasivas."

O PACIENTE CRÍTICO

Frequentemente, um paciente chega ao DE em uma condição crítica de insuficiência respiratória, choque, rebaixamento do nível de consciência. Nesses contextos, o tempo disponível para o diálogo precisa ser abreviado para que o atendimento possa ser realizado mais imediatamente. Por outro lado, um paciente que já conhece seu diagnóstico e prognóstico reservado pode procurar o DE para receber atendimento e o emergencista pode estar atribulado e necessitar estabelecer inicialmente uma conversa mais breve e objetiva.

O ACEP (American College of Emergency Physicians) sugere uma abordagem inicial de 5 minutos, aplicável aos pacientes que procuram o DE (Tabela 1).

Para ilustrar essa abordagem, usamos como exemplo o caso da Sra. C, 68 anos, portadora de

TABELA 1

Minutos 1-2	Avaliar compreensão do paciente em relação à doença de base e o quadro agudo atual. Se disponíveis, reforçar diretivas avançadas ou conversas sobre objetivos de cuidado previamente documentados. Adquirir conhecimento sobre os valores e prioridades do paciente (para tentar estabelecer prioridades de intervenção de acordo com o prognóstico).
Minutos 3-4	Discutir opções de tratamento usando linguagem apropriada. Centralizar a discussão sempre que possível, priorizando os desejos e valores dos pacientes (sobre os da família). Recomendar um curso de ação, evitando se omitir quando o prognóstico é sombrio.
Minuto 5	Fazer um resumo e planejar os próximos passos. Introduzir outros recursos disponíveis no departamento de emergência que podem ser úteis (local de observação, serviço social, psicologia, apoio espiritual).

fibrose pulmonar, que procura o DE com piora da dispneia, febre, dor pleurítica e tosse com expectoração purulenta.

Exemplos de frases que podem ser utilizadas nesta abordagem breve de objetivos de cuidado:

- Para que eu possa entender melhor o que está acontecendo, a senhora poderia me falar o que já foi conversado anteriormente sobre sua doença e o que está acontecendo hoje?
- Qual é a sua expectativa ao nos procurar hoje? [Melhora do sintoma? Prolongar sobrevida? Melhorar funcionalidade?]
- O que devemos saber para cuidar melhor da senhora?
- Em caso de piora, já houve algum tipo de discussão sobre o que seria mais importante no seu cuidado?
- Há algum tipo de medida ou tratamento ao qual a senhora não gostaria de ser submetida?

Imaginemos que nossa paciente responde que sabe ter uma doença grave e progressiva. Ela já esteve internada 3 vezes este ano, uma vez em unidade de terapia intensiva e foi submetida a uma intubação orotraqueal. A lembrança desse período é de angústia e desconforto e ela não gostaria de passar por essa experiência novamente. No entanto, se fosse possível, gostaria de ter mais tempo junto da família e sentir menos dor e falta de ar.

Prosseguindo, podemos discutir opções de tratamento, traçar um plano e avaliar se ele é compatível com a expectativa da paciente:

- Pelo que entendi, a senhora gostaria de receber tratamentos que a façam respirar melhor e diminuam a dor, mesmo que tenha que permanecer internada para isso.
- Nosso diagnóstico atual é de uma pneumonia agravando sua doença pulmonar crônica. Nossa recomendação é interná-la, iniciar antibióticos, corticoides, medicações para tratar a dor e falta de ar.
- Nosso objetivo é que a senhora respire melhor, a dor seja controlada e a senhora possa ir para casa.
- Sabendo que não há tratamento definitivo para sua doença pulmonar e que esta é sua vontade, em caso de piora a despeito do tratamento, não indicaremos transferência para UTI, intubação ou outras medidas invasivas. Faremos todas as medidas necessárias para que a senhora fique confortável, sem dor ou falta de ar e próxima da família.

Posteriormente essa discussão deve ser documentada em prontuário, nomeando os familiares presentes, relatando o objetivo de cuidado e o plano definido, incluindo a recomendação das medidas que devem ou não ser instituídas.

COMUNICAÇÃO DE MÁS NOTÍCIAS

Muitas vezes durante a avaliação e investigação, o emergencista descobre diagnósticos inesperados de doenças graves e ameaçadoras à vida. Outras vezes, o paciente já traz o diagnóstico de outro serviço, mas relata não ter conhecimento da gravidade ou do prognóstico.

Estabelecer um vínculo durante o contato breve na emergência e comunicar más notícias de forma empática é um desafio, mesmo para os médicos mais experientes. O DE é um ambiente que apresenta vários desafios. Muitas vezes não há um local adequado para conferência familiar, as decisões precisam ser tomadas rapidamente e frequentemente este é o primeiro contato do profissional com a família.

Sugerimos que seja utilizado um protocolo estruturado para a comunicação. O protocolo SPIKES tem sido utilizado por muitas instituições como padrão para comunicação de más notícias:

- *Set up:* procurar ambiente tranquilo (idealmente onde todos possam sentar e fazer contato visual), com privacidade e sem interrupções. Alinhar com a equipe as informações e os objetivos da conferência, bem como quem participará (entre membros da equipe, família e o próprio paciente). Uma vez reunidos, certificar-se de que todos se apresentem por nome e grau de parentesco com o paciente/função na equipe. Preparar-se para o encontro, rever o caso, estudar suas dúvidas.
- *Perception:* através de perguntas abertas, avalie como o paciente/familiar percebe a situação clínica atual, quais são suas expectativas e demandas. Sempre ouça antes de falar e respeite as pausas e silêncios.
- *Invitation:* pergunte o que o paciente/familiar deseja saber a respeito do quadro atual e em que grau de detalhe.
- *Knowledge:* compartilhe a informação de forma progressiva e cuidadosa, checando o entendimento a cada etapa. Nesta fase devem ser abordados diagnóstico, prognóstico, definição de objetivo de cuidado e planejamento terapêutico. Nem sempre o paciente/familiar desejará saber todos os detalhes de uma só vez, respeite isso e fique atento às perguntas feitas e à linguagem não verbal, que podem direcionar a conversa.
- *Emotions:* acolha as emoções manifestadas. Pratique a escuta ativa e coloque-se à disposição.
- *Strategy and Summary:* repasse brevemente as informações compartilhadas e o plano terapêutico definido na reunião, checando o entendimento. Alinhe as expectativas em relação ao plano proposto. Esclareça eventuais dúvidas e estabeleça um prazo para reavaliação em relação à resposta ao tratamento proposto. Deixe claro que o plano atual pode ser revisado e modificado se necessário.

Uma das situações mais extremas de comunicação de más notícias é contar aos familiares que seu ente querido morreu. A situação é ainda mais complexa quando o óbito é súbito ou inesperado, situação relativamente frequente no DE. Algumas sugestões importantes para essa particularidade:

- Tenha um espaço com privacidade, lenços de papel, água e se possível telefone.
- O ideal é que haja um psicólogo, assistente social, capelão ou outro profissional que possa dar suporte e estar presente durante a notificação; geralmente o assistente social é esse profissional, que ainda irá prover as informações sobre os trâmites legais necessários.
- Certifique-se de que o corpo estará preparado para que os familiares o vejam, se assim o desejarem.
- Revise as informações disponíveis, esteja pronto para esclarecer dúvidas.

AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE DE DECISÃO

A autonomia do paciente é um importante preceito a ser respeitado. Para que o paciente possa exercer sua autonomia e decidir por um ou outro tratamento/intervenção, devemos avaliar algumas características importantes que foram sintetizadas no mnemônico CURVES, publicado em 2010.

- *Choose/Communicate:* o paciente é capaz de fazer e comunicar uma escolha.
- *Understand:* o paciente compreende os riscos e benefícios associados a cada alternativa; é importante que após uma explicação sobre riscos e benefícios você solicite ao paciente que ele repita com as próprias palavras o que entendeu (só assim é possível avaliar se o que foi explicado é a mesma coisa que foi compreendida).
- *Reason:* o paciente expressa uma decisão embasada em argumentos lógicos/racionais para sua decisão.
- *Value:* a escolha do paciente é coerente com seus valores pessoais; isso pode ser diferente dos valores da equipe médica.
- *Emergency:* não se trata de uma situação de risco iminente à vida ou perda definitiva de um membro ou de uma função, momentos nos quais a capacidade decisória imediata pode estar prejudicada.
- *Surrogate:* as decisões estão respaldadas pela família, que apoiará o paciente na sua decisão.

Importante: em que situações eu posso indicar um tratamento ou uma intervenção sem consentimento?

Para realizar uma intervenção invasiva sem consentimento informado, TODOS os seguintes critérios devem ser preenchidos e posteriormente documentados em prontuário:

- O paciente não apresenta capacidade de tomar decisões no momento.
- Trata-se de uma emergência real, com possibilidade de morte ou perda definitiva de um membro ou função.
- Não existe uma documentação de diretivas antecipadas de vontade e não há um familiar responsável que possa ser consultado a respeito da decisão.

Muitos pacientes admitidos à emergência não estão em condição clínica ou neurológica para tomar decisões complexas em relação ao tratamento. Porém, mesmo nessas situações, pode ser possível apreender o que é importante no cuidado do paciente e o que ele tem como prioridade.

LITERATURA RECOMENDADA

1. ACEP Palliative Care. ACEP simple palliative care toolkit.
2. Baile WF, Buckman R, Lenzi R, Glober G, Beale L, Kudelka AP. Spikes: a six step protocol for delivering bad news: Application to the patient with cancer. The Oncologist. 2000;5(4):302-11.
3. Cheung DS, Kelly JJ, Beach C, Berkeley RP, Bitterman RA, Broida RI, et al. Improving handoffs in the emergency department. Ann Emerg Med. 2010.
4. Chow GV, Czarny MJ, Hughes MT, Carrese JA. CURVES – a mnemonic for determining decision-making capacity and providing emergency treatment in the acute setting. Chest. 2010;137:421-7.
5. Desandre PL, Quest TE. Palliative aspects of Emergency Care. Oxford: Oxford University Press; 2013.
6. Pantilat S, Anderson W, Gonzáles M, Widera E. Hospital-based palliative medicine. A practical, evidence-based approach. New Jersey: Wiley Blackwell; 2015.
7. Ramlakhan S, Qayyum H, Burke D, Brown R. The safety of emergency medicine. Emerg Med J. 2016.
8. Smith C, Buzalko R, Anderson N, Michalski J, Warchol J, Ducey S, et al. Evaluation of a novel handoff communication strategy for patients admitted from the emergency department. West J Emerg Med. 2018.
9. Starmer AJ, Sectish TC, Simon DW, Keohane C, McSweeney ME, Chung EY, et al. Rates of medical errors and preventable adverse events among hospitalized children following implementation of a resident handoff bundle. JAMA. 2013.
10. Starmer AJ, Spector ND, Srivastava R, West DC, Rosenbluth G, Allen AD, et al. Changes in medical errors after implementation of a handoff program. N Engl J Med. 2014.
11. Tornas T, et al. EVADUR: eventos adversos ligados a la asistencia en los servicios de urgencias de hospitales espanoles. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/260042238.
12. Velasco IT, Brandão-Neto RA, Souza HP, Marino LO, Marchini JFM. Manual de medicina de emergência. Barueri: Manole; 2018.

Seção II

Sinais e sintomas no departamento de emergência

20

Febre e síndromes hipertérmicas

Rodrigo Antonio Brandão Neto

Pontos importantes

- Febre é uma das queixas mais comuns no departamento de emergência (DE), principalmente na população pediátrica.
- Pacientes adultos jovens com febre geralmente têm doença autolimitada benigna.
- Na avaliação de pacientes com febre no DE deve-se procurar achados de gravidade que incluem: alteração do estado mental, desconforto respiratório, saturação de oxigênio < 92%, frequência respiratória > 25 irpm, pressão arterial sistólica < 90 mmHg ou queda de pressão arterial sistólica dos níveis habituais > 30 mmHg, frequência cardíaca > 120 bpm fora da circunstância de febre ou com frequência cardíaca desproporcional a febre, temperatura > 41°C, idade > 65 anos, injúria renal aguda, paciente com neoplasia ativa ou em quimioterapia recente, pacientes transplantados ou utilizando altas doses de glicocorticoides.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

Febre é uma das queixas mais comuns no departamento de emergência (DE), correspondendo a 15% dos atendimentos nos pacientes idosos e a 5% dos atendimentos em adultos. É a queixa mais comum em pacientes pediátricos, representando até 30% dos motivos de procura ao DE. A maioria dos casos é relacionada a doenças infecciosas, mas pode estar associada a outras síndromes inflamatórias, neoplásicas, autoimunes etc.

A mortalidade e a morbidade de pacientes com febre no DE são variáveis. Pacientes adultos jovens com febre geralmente têm doença autolimitada benigna, com menos de 1% de mortalidade. O desafio neste grupo é identificar condições infrequentes, como meningites ou infecções associadas à sepse, que apresentam alta mortalidade. Extrapolando os dados de pacientes com febre de origem indeterminada, que são usualmente ambulatoriais, o prognóstico de pacientes com febre sem diagnóstico evidente em exames iniciais e sem sinais de infecção grave é bom, com a maioria dos pacientes ou apresentando resolução espontânea da febre ou aparecimento de pistas que permitem o diagnóstico etiológico; raramente os pacientes apresentam desfecho desfavorável sem realizar o diagnóstico (< 5% dos casos).

Pacientes com mais de 65 anos ou com doença crônica que apresentam febre no DE representam um grupo com maior risco de doença grave. As taxas de morbidade e mortalidade nesse grupo são significativas. De 70% a 90% são hospitalizados e 7% a 9% morrem dentro de um mês após a admissão. A infecção é a causa mais comum de febre nesses pacientes, e a maioria dessas infecções é bacteriana. O trato respiratório, o trato urinário, a pele e os tecidos moles são alvos de mais de 80% dessas infecções. As taxas relativas de mortalidade e morbidade para qualquer infecção são muito mais altas na população geriátrica, com risco 5 a 10 vezes maior de infecções do trato urinário e 15 a 20 vezes mais risco de apendicite. Mesmo doenças virais que geralmente não são fatais, como a gripe, podem ser altamente letais em adultos mais velhos, assim usualmente esses pacientes necessitam de uma investigação laboratorial maior.

Deve-se ainda lembrar de causas não infecciosas para febre no DE, incluindo síndromes hipertérmicas como *heat stroke*, síndrome serotoninérgica e síndrome neuroléptica maligna, entre outras.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

A temperatura corporal normalmente varia dentro de uma faixa estreita coordenada pelo núcleo pré-óptico do hipotálamo. Essa faixa é geralmente de 36,0° a 37,8°C (96,8°-100,0°F). Há um ritmo circadiano dentro desse intervalo, com temperaturas mais baixas pela manhã e altas temperaturas no final da tarde. A febre ocorre quando esse intervalo normal é redefinido para um valor mais alto.

Não há consenso sobre a temperatura central limiar que define febre. Os Centros de Controle e Prevenção de Doenças nos Estados Unidos definem a febre como uma temperatura central superior a 37,8°C na ausência de medicação para redução da febre. Outros autores usam um valor de 38,0°C para definir febre. No entanto, existe uma concordância quase universal de que uma temperatura corporal central de 38,3°C representa febre.

A febre é distinta da hipertermia. A hipertermia é uma elevação da temperatura relacionada à incapacidade do corpo de dissipar o calor. A maioria dos casos com temperaturas acima de 41,0°C é resultado de hipertermia, mas a doença febril por infecção ou doença inflamatória também deve ser considerada no diagnóstico diferencial.

No hipotálamo anterior, os neurônios avaliam diretamente a temperatura sanguínea. A temperatura é subsequentemente controlada por uma combinação de alterações vasomotoras, tremores, mudanças na produção de calor metabólico e mudanças comportamentais.

A febre pode ser produzida por um número de substâncias endógenas e exógenas chamadas pirógenos. Os pirógenos endógenos incluem uma variedade de citocinas liberadas por leucócitos em resposta a processos infecciosos, inflamatórios e neoplásicos. Os pirógenos exógenos incluem muitos produtos bacterianos, virais e toxinas. Toxinas induzem febre, estimulando as células do sistema imunológico a liberar pirógenos endógenos. Essas citocinas, como a interleucina-1 (IL-1), a IL-6, o fator de necrose tumoral e o interferon, migram para o hipotálamo e induzem a produção de prostaglandina E2 (PGE2). A PGE2 eleva o ponto de ajuste da faixa de temperatura devido a seus efeitos, como vasoconstrição periférica, aumento da produção de calor metabólico, tremores e mudanças comportamentais que conservam o calor. A febre é mantida desde que os níveis de pirógenos endógenos e PGE2 sejam altos. Há também uma variedade de outras vias humorais e neurais que modulam essa resposta básica. Inibidores da ciclo-oxigenase, como a aspirina, diminuem a febre ao bloquear a produção de PGE2. Idade, desnutrição, imunossupressão e doença crônica também podem atenuar a resposta febril.

Elevações moderadas da temperatura corporal podem auxiliar as defesas do hospedeiro, aumentando a quimiotaxia, diminuindo a resposta microbiológica e melhorando a função linfocitária. Temperaturas elevadas inibem diretamente o crescimento de certas bactérias e vírus.

A febre ainda resulta em aumento da demanda metabólica, incluindo aumento do consumo de oxigênio, quebra de proteínas e gliconeogênese. Em idosos com reserva corporal menor isso pode ser problemático. De qualquer forma, os pacientes idosos têm menor capacidade de apresentar febre em resposta aos processos infecciosos. As principais etiologias de febre no DE são sumarizadas na Tabela 1.

TABELA 1 Causas de febre no departamento de emergência

Causas infecciosas	Causas não infecciosas
■ Pneumonia ■ Peritonite ■ Meningite ■ Sepse ou choque séptico ■ Meningococcemia ■ Abscesso peritonsilar, abscesso retrofaríngeo, epiglotite ■ Apendicite, colecistite, diverticulite, abscesso intra-abdominal ■ Encefalite, abscesso cerebral ■ Otite média, sinusite, faringite, bronquite ■ Influenza ■ Tuberculose ■ Colite ou enterite ■ Endocardite, pericardite ■ Pielonefrite ■ Abscesso tubo-ovariano ■ Doença inflamatória pélvica ■ Cistite ■ Epididimite, prostatite ■ Celulite, úlcera de decúbito infeccionada, abscesso de tecidos	■ Infarto agudo do miocárdio ■ Embolia pulmonar ■ Infarto ou hemorragia intracraniana ■ Trombose de seio cavernoso ■ Crises de feocromocitoma ■ Vasculites ■ Síndrome neuroléptica maligna ■ Crise tireotóxica ■ Insuficiência adrenal ■ Reação transfusional ■ Insuficiência cardíaca ■ Desidratação ■ *Heat stroke* ■ Anemia falciforme em crise ■ Rejeição de transplante ■ Pancreatite ■ Trombose venosa profunda ■ Gota ■ Doença inflamatória intestinal ■ Sarcoidose ■ Síndrome serotoninérgica

ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

Existem inúmeras possibilidades diagnósticas para o paciente com febre no DE. A maioria das causas graves é infecciosa. Ameaças imediatas à vida são decorrentes de choque descompensado (geralmente séptico), insuficiência respiratória (relacionada a choque ou a pneumonia) ou infecção do sistema nervoso central (meningite).

A primeira grande decisão no DE é verificar a estabilidade clínica do paciente. Pacientes com sinais e sintomas ameaçadores à vida, incluindo alterações significativas no estado mental, dificuldade respiratória e instabilidade cardiovascular, podem necessitar de tratamento rápido e agressivo. O manejo imediato das vias aéreas, monitorização cardíaca e respiratória, acesso intravenoso, ressuscitação volêmica, oxigênio suplementar e suporte respiratório são frequentemente necessários, apesar de informações incompletas sobre a causa da febre.

Temperaturas sustentadas acima de 41,0°C são raras, mas podem ser prejudiciais ao tecido neural e requerem resfriamento rápido (p. ex., nebulização, ventiladores, cobertores de resfriamento). No paciente mais jovem e saudável com febre, ameaças imediatas à vida, como choque séptico ou tóxico, meningite, meningococcemia e peritonite devem ser consideradas e tratadas empiricamente. Desta forma, é importante encontrar marcadores de gravidade nesses pacientes. Esses marcadores incluem alteração do estado mental, desconforto respiratório e instabilidade hemodinâmica. Os pacientes com critérios para a presença de síndrome da resposta inflamatória sistêmica também necessitam de maior atenção no DE. Os principais marcadores de gravidade em pacientes com febre no DE são sumarizados na Tabela 2. A Tabela 3 indica os sinais de síndrome de resposta inflamatória sistêmica e a Tabela 4 o escore *Quick Sofa*, que podem ser rapidamente utilizados no DE para identificar pacientes potencialmente graves. Deve-se lembrar que esses escores não se prestam ao diagnóstico de infecção, mas podem ajudar a avaliar o potencial de gravidade em pacientes com febre no DE. No capítulo de sepse uma discussão maior sobre esses escores é realizada.

A abordagem diagnóstica da febre no DE tem alguns passos que merecem ser discutidos.

Confirmação do diagnóstico de febre

O método ideal de mensuração de temperatura é motivo de debate e controvérsia. A medida mais precisa da temperatura corpórea central é feita pelo sensor de um cateter de artéria pulmonar, mas essa abordagem é pouco custo-eficaz e associada a eventos adversos. As mensurações de temperatura retal ou através de um cateter de Foley com termistores de bexiga são mais práticas e precisas. As temperaturas timpânicas geralmente são pouco confiáveis. As temperaturas orais podem ser distorcidas tran-

TABELA 2 Marcadores de gravidade em pacientes com febre no departamento de emergência

▪ Alteração do estado mental
▪ Desconforto respiratório
▪ $SaO_2 < 92\%$
▪ Frequência respiratória > 25 irpm
▪ Pressão arterial sistólica < 90 mmHg ou queda de pressão arterial sistólica dos níveis habituais > 30 mmHg
▪ Frequência cardíaca > 120 bpm fora da circunstância de febre ou desproporcional à febre
▪ Temperatura > 41°C
▪ Idade > 65 anos (necessita de exames laboratoriais, não indica isoladamente necessidade de internação hospitalar)
▪ Injúria renal aguda associada (aumento do nível creatinina > 0,3 mg/dL em 48 horas ou maior do que 50% dos níveis basais de até 30 dias atrás)
▪ Paciente com neoplasia ativa ou em quimioterapia recente
▪ Pacientes imunossuprimidos, como aqueles com neoplasias hematológicas, transplantados renais ou utilizando altas doses de glicocorticoides

TABELA 3 Critérios SIRS (síndrome de resposta inflamatória sistêmica)

Temperatura	< 36°C ou > 38°C
Frequência respiratória	> 20/min ou PaCO < 32 mmHg
Frequência cardíaca	> 90 bpm
Leucócitos	< 4.000 ou > 12.000 ou > 10% bastões
Presença de 2 ou mais critérios indica presença de SIRS	

TABELA 4 qSOFA

Sistema	Escore
Frequência respiratória ≥ 22/min	1
Alteração do nível de consciência	1
Pressão arterial sistólica ≤ 100 mmHg	1
A presença de 2 ou mais critérios indica quadros potencialmente graves no departamento de emergência.	

sitoriamente pela ingestão recente de líquidos quentes ou frios, tabagismo ou hiperventilação e costumam ser 0,5°C superiores à temperatura axilar. Uma metanálise de 2015 considerou que as temperaturas oral ou axilar são inadequadas para tomada de decisões clínicas, com sensibilidade de apenas 64% para o diagnóstico de febre, embora a especificidade tenha sido acima de 95%, com variações entre 0,7 e 1°C em relação à temperatura central ou via retal. No DE utilizamos a temperatura oral ou axilar. Caso o paciente se encontre febril ou hipotérmico, não é necessário repetir a mensuração de temperatura, mas em pacientes com quadros sépticos ou extremamente sugestivos de infecção e em que a medida de temperatura pode influenciar o manejo, recomendamos o uso de mensuração de temperatura retal ou com cateter de Foley.

História e exame físico

Deve-se procurar história de viagens ou medicamentos recentemente iniciados. Viagens recentes podem estar associadas a múltiplos diagnósticos, como malária, doenças tropicais e gastroenterites.

A febre é inconsistentemente associada a taquicardia e taquipneia. A frequência cardíaca pode aumentar aproximadamente 10 batimentos/minuto para cada aumento de 0,5°C de temperatura. A bradicardia relativa pode ser causada por medicamentos como os betabloqueadores, mas também pode sugerir infecção fúngica, febre tifoide, brucelose, febre amarela ou leptospirose. A bradicardia franca pode ocorrer com febre reumática, doença de Lyme, miocardite viral e endocardite. A frequência respiratória pode aumentar de 2 a 4 respirações/min/°C. Taquipneia significativa pode ser causada por infecção respiratória ou acidose relacionada ao choque.

O exame físico é principalmente dirigido pelos sintomas do paciente. Assim, temos:

- Exame de cabeça e pescoço concentra-se em focos tratáveis de infecção, como otite média, sinusite, faringite, abscesso peritonsilar, abscesso retrofaríngeo e infecções dentárias.
- Pescoço: procurar linfadenopatia, massas ou patologia tireoidiana (bócio ou tireoidite).
- Rigidez ou dor na flexão do pescoço e da nuca deve ser verificada para procurar meningismo. Os sinais meníngeos podem ser sutis em muitos pacientes, particularmente no paciente muito jovem ou debilitado, mesmo se houver meningite.
- Pulmões: procurar estertores, atritos pleurais ou macicez à percussão. Estertores ou roncos localizados podem ser pistas sutis para a presença de pneumonia. A presença concomitante de doença pulmonar obstrutiva crônica ou insuficiência cardíaca, confusão mental e desconforto respiratório pode indicar diagnóstico de pneumonia em adultos mais idosos.
- Coração: procurar atrito pericárdico ou novos sopros.
- Exame abdominal: pode ser ilusoriamente benigno em pacientes idosos, pacientes com diabetes ou em uso de drogas imunossupressoras ou corticosteroides. Procurar hipersensibilidade e peritonismo.
- Exame retal: não deve ser realizado em todos os pacientes, mas em caso de dados de história ou de outros achados sugestivos, procurar evidências de enterite, abscesso perirretal ou prostatite.
- Exame de genitália externa: pode revelar evidências de abscesso de Bartholin, corrimento uretral ou vaginal ou evidência de epididimite ou orquite. Em mulheres, os sintomas de dor no baixo ventre, corrimento vaginal e dispareunia sugerem a necessidade de um exame pélvico para avaliar a doença inflamatória pélvica ou o abscesso tubo-ovariano.
- Pele e extremidades: avaliar a presença de erupções cutâneas, petéquias, inflamação das articulações ou evidência de infecção dos tecidos moles. Na ausência de trauma, a hipersensibilidade em ossos longos ou coluna pode ser evidência de osteomielite ou processos neoplásicos. Procura-se em pacientes idosos e/ou acamados a presença de úlceras de pressão ou úlceras de decúbito.

A Tabela 5 sumariza achados clínicos e o potencial diagnóstico em pacientes com febre no DE.

EXAMES COMPLEMENTARES

Os exames complementares são dependentes dos achados de história e exame físico. Em pacientes em que a história e o exame físico não sugerem um diagnóstico específico e em que se considera que o risco evolutivo é significativo, como pacientes idosos ou toxemiados, os dois exames complementares de maior utilidade são a urina tipo 1 ou urinálise e a radiografia de tórax. As radiografias de tórax são

TABELA 5 Achados diagnósticos em pacientes com febre no departamento de emergência

Achado	Diagnóstico possível
Sopro cardíaco, teleangiectasias ungueais, vasculite, manchas de Roth	Endocardite
Presença de cateter venoso central	Infecção de corrente sanguínea ou pelo cateter
Tosse, mialgias e dispneia	Pneumonia
Diarreia e vômitos	Gastroenterites, doença inflamatória intestinal
Cefaleia e vômitos, meningismo	Meningites
Dor pélvica e corrimento vaginal	Doença inflamatória pélvica
Disúria e dor no flanco	Pielonefrite
Eritema e edema	Celulite, erisipela, trombose venosa profunda
Dor em regiões de seios nasais	Sinusite
Espirros, coriza, dor de garganta	Rinossinusite, influenza
Dor cervical, aumento de tireoide, taquicardia	Tireoidite
Viagem para regiões tropicais	Malária
Dor temporal, nódulos e redução de pulso em artéria temporal	Arterite temporal
Dor retal, flutuação local	Abscesso anorretal
Esplenomegalia	Endocardite, linfomas, leucoses, leishmaniose visceral, mononucleose
Dor de garganta, linfonodomegalia cervical	Faringite, tonsilite
Dor torácica	Miocardite, pericardite, embolia pulmonar
Poliartrite	Artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico
Monoartrite	Artrite séptica, artrite gonocócica, gota
Taquicardia, arritmias, ansiedade, diarreia	Crise tireotóxica, feocromocitoma
Crise hipertensiva	Crise tireotóxica, feocromocitoma

frequentemente úteis no diagnóstico de infecção pulmonar, mas podem ser difíceis de interpretar no paciente com doença pulmonar obstrutiva crônica concomitante, insuficiência cardíaca, desidratação ou outra doença pulmonar crônica. A urinálise é altamente precisa para detectar infecções do trato urinário, especialmente em homens. O leucograma é indicado em todos os pacientes, embora a sensibilidade e a especificidade não sejam suficientes para ter valor discriminatório em estimar o risco do paciente. A contagem de leucócitos elevada (> 20.000 céls./mm^3) pode indicar incorretamente infecção grave quando não é o caso ou pode ser normal na presença de infecção com risco de vida. As provas inflamatórias, como a velocidade de hemossedimentação, também apresentam sensibilidade irregular e especificidade ruim. Em relação a outros exames no DE:

- Culturas: resultados não influenciam a avaliação no DE e o tratamento. Em pacientes idosos ou cronicamente doentes com febre aguda de origem desconhecida, hemoculturas e uroculturas são úteis. Um paciente considerado doente o suficiente para coleta de hemoculturas no DE geralmente requer hospitalização e cobertura antibiótica empírica.
- Avaliação do líquido cefalorraquidiano: considerar se há alterações do estado mental evidentes, cefaleia, meningismo ou outros sintomas neurológicos.
- TSH e T4 livre: colher se suspeita de tempestade tireoidiana.
- Gasometria arterial ou venosa: ajuda a identificar pacientes com doença grave que necessitam de tratamento imediato.
- Radiografia de abdome: raramente útil.
- Tomografia computadorizada (TC) abdominal: útil se houver suspeita de apendicite, diverticulite, colecistite, obstrução intestinal, perfuração de vísceras ou abscesso intra-abdominal.
- Ultrassonografia de abdome: pode ser útil no paciente com colecistite.
- TC de crânio: pode ser indicada antes da punção lombar em pacientes febris com achados neurológicos focais ou uma fonte embólica suspeita, como endocardite, para excluir lesões em massa, como um tumor ou abscesso cerebral. Se suspeita de meningite, a tomografia computadorizada ou a punção lombar não devem retardar a administração de antibióticos em pacientes com suspeita de meningite.

Em pacientes em que a avaliação inicial e exames complementares específicos não são capazes de realizar um diagnóstico etiológico, o prosseguimento da investigação depende do risco do paciente.

Pacientes considerados de maior risco podem ter indicação de internação hospitalar; outros pacientes podem ser avaliados ambulatorialmente. Alguns grupos merecem discussão específica.

Febre associada a assistência à saúde

A febre nosocomial ou associada à assistência à saúde tem causas que incluem febre medicamentosa, complicações pós-operatórias como abscessos ocultos, tromboflebite séptica, embolia pulmonar recorrente, infarto do miocárdio, câncer, transfusão sanguínea e colite por *Clostridium difficile*.

A febre é comum em unidades de terapia intensiva (UTI), na maioria das vezes é relacionada a origem não infecciosa e tem um prognóstico favorável. A febre prolongada, no entanto, está associada a pior prognóstico. A sinusite associada à assistência à saúde ocorre como uma complicação da ventilação mecânica decorrente do posicionamento do paciente e do uso de tubos endotraqueais, gástricos e de alimentação; é comum e deve ser sempre considerada em pacientes internados ou com internação recente em UTI. Em pacientes com acidente vascular cerebral (AVC) recente, a febre é geralmente o resultado de uma infecção, mais comumente uma infecção do trato urinário relacionada à sondagem vesical.

Febre em pacientes imunodeprimidos

Existem diferentes formas de imunossupressão. A neutropenia, por exemplo, é uma condição perigosa, principalmente se aguda ou associada à quimioterapia. Episódios de febre são comuns em pacientes com neutropenia. Muitos desses episódios são de curta duração, porque respondem rapidamente ao tratamento ou são manifestações de infecções rapidamente fatais. Como a bacteremia e a sepse são causas frequentes, os antibióticos empíricos de amplo espectro devem ser administrados imediatamente, sem esperar pelos resultados das culturas, quando a febre se desenvolve em pacientes neutropênicos. No entanto, apenas cerca de 35% dos episódios prolongados de neutropenia febril (geralmente definidos como febres persistentes por > 7 dias após o início da terapia antimicrobiana empírica associada a uma investigação negativa e neutropenia com duração > 7 dias) respondem a antibioticoterapia de amplo espectro. Embora os médicos presumam que se a febre não responder prontamente à terapia antibacteriana a infecção fúngica deve ser suspeitada, outras causas têm a mesma probabilidade de serem identificadas. Felizmente, a febre costuma desaparecer com a melhora da neutropenia.

Episódios de febre são comuns em pacientes infectados pelo HIV. As causas de febre nesses pacientes são usualmente dependentes do grau de imunossupressão associada, em particular ao número de linfócitos CD4. Cerca de 80% dos casos são causados por infecções, 8% são causados por malignidades e 9% ficam sem diagnóstico definitivo.

Em pacientes transplantados renais ou em altas doses de glicocorticoides, deve-se presumir infecção potencialmente grave até prova em contrário; e exames complementares e culturas são sempre indicados.

Pacientes com hiperpirexia

A hiperpirexia é definida por temperatura acima de 41°C. Temperaturas acima desse nível podem ser associadas com lesões neuronais e precisam ser abaixadas prontamente. O diagnóstico diferencial nesses casos não é muito extenso. A Tabela 6 sumariza as principais causas de hiperpirexia.

TABELA 6 Causas de hiperpirexia

Sepse
Heat stroke
Síndrome neuroléptica maligna
Hipertermia maligna
Síndrome serotoninérgica
Hemorragia intracraniana
Crise tireotóxica
Síndrome anticolinérgica
Síndrome simpaticomimética (uso de anfetaminas, cocaína)

SÍNDROMES HIPERTÉRMICAS

As síndromes hipertérmicas principais serão comentadas a seguir. Devem ser consideradas sempre no diagnóstico diferencial de febre no DE, principalmente se os pacientes apresentam hiperpirexia.

Heat stroke

As emergências associadas ao calor excessivo representam um contínuo de distúrbios causados pelo calor, que culminam no denominado *heat stroke* (HS) ou, em uma tradução grosseira, "golpe de calor" ou "acidente vascular pelo calor excessivo".

Na maioria das circunstâncias, as emergências relacionadas ao calor excessivo podem ser evitadas através do senso comum, educação pública e prevenção.

A temperatura corporal é mantida em um equilíbrio relativamente fino baseado na quantidade de energia recebida pelo calor e a dissipação dele. Conforme a temperatura aumenta o núcleo pré-óptico no hipotálamo anterior, estimulam-se as fibras aferentes do sistema nervoso parassimpático a produzir sudorese e vasodilatação cutânea. O principal mecanismo de dissipação do calor é a evaporação, mas ela se torna ineficiente para impedir aumentos da temperatura corporal se a umidade do ar for superior a 75%. Acima da temperatura de 42°C, altera-se a fosforilação oxidativa e a função de várias atividades enzimáticas pode ser interrompida.

O HS é definido por disfunções neurológicas associadas a temperatura > 40°C, em uma situação em que a capacidade de dissipação do calor se encontra prejudicada. A fisiopatologia do HS não é completamente compreendida.

O HS afeta principalmente pacientes com mais de 70 anos de idade. Trata-se de uma emergência com risco à vida com alta mortalidade, sendo fatal se não for tratada. Pacientes jovens podem também apresentar HS, mas nesse caso usualmente associado a exercício físico extenuante em ambiente de alta temperatura. As características cardinais do HS são hipertermia > 40°C e estado mental alterado. Os pacientes apresentam ainda taquicardia, taquipneia e pressão de pulso aumentada. Os pacientes que conseguem manter um discurso coerente podem referir sensação de fraqueza, astenia, letargia e náuseas. As manifestações neurológicas incluem alteração do estado mental, fala arrastada, ataxia, vertigens, irritabilidade, agitação e alterações de coordenação, podendo evoluir para convulsões e coma. A maioria dos pacientes apresenta-se com pele seca, mas a ausência de suor não é considerada diagnóstica, porque o suor está presente em cerca de metade dos pacientes com HS em algumas séries. Praticamente qualquer anormalidade neurológica pode estar presente no HS, incluindo irritabilidade, confusão, comportamento bizarro, combatividade, alucinações, posturas decorticadas e descerebradas, hemiplegia, estado epiléptico e coma. As convulsões são bastante comuns, especialmente durante o resfriamento. A lesão neurológica ocorre em função da temperatura máxima alcançada e da duração da exposição a temperatura aumentada. Os pacientes podem apresentar ainda edema pulmonar ou arritmias e isquemia miocárdica.

Fatores como desidratação significativa, obesidade, pobre condicionamento físico, viajantes, isolamento social, uso de álcool e medicações, além de comorbidades como insuficiência cardíaca, aumentam o risco de desenvolver HS.

Os objetivos do tratamento são resfriamento imediato e apoio agressivo da função do sistema orgânico. Pode-se colocar toalhas ou lenços molhados sobre o corpo do paciente; ou gelo. Se hipotensão presente, deve-se realizar reposição volêmica com solução salina normal (1 a 2 L). Deve-se tentar, com a reposição volêmica, restabelecer o fluxo urinário.

Atualmente são recomendados apenas os métodos físicos de resfriamento, e não existem evidências para apoiar uma abordagem particular em relação a outra. Um método muito utilizado é imergir o paciente em água fria, mas torna difícil a monitorização. Pode-se ainda aplicar cubos de gelo nas axilas, pescoço e virilhas e pode-se massagear grupos musculares para aumentar a vasodilatação local. Pode-se usar lavado peritoneal ou infusão por dreno torácico de salina fria, mas é um método invasivo e que pode ser associado a complicações. O método inicial de preferência da maioria dos autores é por evaporação, removendo-se a roupa do paciente e pulverizando água gelada (~15°C) na maior parte da superfície corporal do paciente. Utilizar um ventilador sobre o paciente facilita a evaporação. Se a temperatura da pele for reduzida abaixo de 30°C, o tremor resultará em mais produção de calor e a vasoconstrição periférica prejudicará a evaporação. Na prática clínica, o procedimento de resfriamento físico ideal é aquele que permite acesso fácil ao paciente, está prontamente disponível, é bem tolerado pelo paciente e é efetivo. O objetivo é reduzir a temperatura central para aproximadamente 39°C e evitar hipotermia. Se o método de resfriamento inicial utilizado não reduzir a temperatura rapidamente, deve-se tentar outro método.

O paciente pode apresentar tremores associados ou agitação; pode ser medicado com benzodiazepínicos de ação curta, como o lorazepam 1 a 2 mg EV, que também tem seu uso recomendado no caso de convulsões. Caso não ocorra resposta, a próxima opção seria o uso das fenotiazinas, como a clorpromazina em dose de 25 a 50 mg EV. As fenotiazinas podem diminuir o limiar da convulsão e causar hi-

potensão, e suas propriedades anticolinérgicas prejudicam a transpiração e são contraindicadas caso haja suspeita de síndrome neuroléptica maligna.

Quando os métodos de evaporação ou imersão não são suficientes, o resfriamento invasivo pode ser considerado. O método mais rápido é a circulação extracorpórea, embora a falta de disponibilidade e os problemas logísticos sejam grandes desvantagens. Lavagem gástrica com água fria, lavagem vesical com água fria e lavagem retal com água fria são outras medidas auxiliares que podem ser realizadas no DE, mas exigem cooperação do paciente e têm eficácia questionável. Antipiréticos como paracetamol, dipirona e aspirina são ineficazes e usualmente não indicados para tratamento do HS.

Síndrome serotoninérgica

A síndrome serotoninérgica (SS) é uma condição potencialmente ameaçadora à vida, associada a aumento da atividade de serotonina no sistema nervoso central (SNC). A descrição clássica é pela tríade de sintomas cognitivos, autonômicos e neuromusculares. A grande maioria dos casos de SS ocorre em pacientes que tomam drogas serotoninérgicas em dosagens terapêuticas, mas aproximadamente 10% dos casos se desenvolvem após uma *overdose* de medicação serotoninérgica e é particularmente associada com o uso de duas ou mais drogas com ação serotoninérgica. A SS geralmente ocorre dentro de 2 a 24 horas após uma dose de um agonista da serotonina.

A gravidade da SS é variável, ocorrendo desde casos leves até casos graves e potencialmente letais. Os sinais e sintomas mais comumente relatados associados à síndrome serotoninérgica são estado mental alterado, hipertermia e aumento do tônus muscular. As alterações de estado mental mais frequentes incluem ansiedade, *delirium* e agitação, com os pacientes sendo facilmente estimuláveis. As manifestações autonômicas incluem taquicardia, diaforese, hipertermia, hipertensão, vômitos, diarreia e mucosas secas.

A mioclonia é um achado comum na síndrome serotoninérgica e é um importante traço distintivo, porque é raramente vista em outras condições que apresentam manifestações semelhantes a SS. Outras manifestações neuromusculares incluem tremores, hiper-reflexia e sinal de Babinsky bilateral. A rigidez muscular, quando presente, é especialmente proeminente nas extremidades inferiores. As mioclonias oculares são particularmente comuns nesses pacientes com movimentos oculares lentos, contínuos e horizontais. Os pacientes podem ainda apresentar dilatação pupilar. Pacientes com ataxia devem ser examinados cuidadosamente para hipertonia dos membros inferiores. Rigidez muscular unilateral e achados neurológicos focais não são esperados. Convulsões são sempre generalizadas e geralmente de curta duração. A hipertermia costuma ser de gravidade moderada, mas temperaturas > 41°C foram relatadas e são um marcador de mau prognóstico. A hipertensão é duas vezes mais comum que a hipotensão e está associada a um prognóstico mais favorável. Não existem testes laboratoriais confirmatórios para a síndrome serotoninérgica. Portanto, o diagnóstico da síndrome serotoninérgica baseia-se inteiramente em dados clínicos.

Para o diagnóstico de SS foram propostos os seguintes critérios:

- Uso de droga serotoninérgica (obrigatório) e mais um dos seguintes:
  1. Clônus espontâneo.
  2. Clônus induzido com agitação ou diaforese.
  3. Clônus ocular com agitação ou diaforese.
  4. Tremor e hiper-reflexia.
  5. Temperatura > 38°C com hipertonia e clônus ocular ou induzido.

A primeira medida é a descontinuação do uso de todas as medicações serotoninérgicas, pois a evolução pode ser letal com a continuação delas; na sequência devem ser realizados os cuidados de suporte. O paciente deve ser colocado em monitorização cardiopulmonar e suporte de oxigênio com alvo de $SatO_2$ > 92%. Deve-se estabelecer acesso venoso periférico e ressuscitação volêmica, se necessário. Aproximadamente 25% dos pacientes necessitam de intubação endotraqueal e suporte ventilatório. A maioria apresenta melhora dramática dentro de 24 horas após o início dos sintomas.

Os pacientes com hipertermia devem receber medidas externas de resfriamento para hipertermia. Os pacientes muito hipertérmicos com temperaturas > 41°C em geral necessitam de intubação endotraqueal e sedação.

Os benzodiazepínicos são muito importantes no manejo, sendo indicados na grande maioria dos casos para diminuir agitação e promover o relaxamento muscular. Os benzodiazepínicos devem ser

utilizados inicialmente por via endovenosa (EV) em doses de 2-4 mg EV de lorazepam ou 5 a 10 mg de diazepam EV. Deve-se ainda evitar o uso de butirofenonas, como o droperidol e haloperidol, nesses pacientes.

Os pacientes com disautonomia podem alternar episódios de hipertensão grave com hipotensão. Assim, são indicados anti-hipertensivos EV de ação curta (nitroprussiato ou esmolol). Caso os pacientes apresentem hipotensão, podem ser utilizados vasopressores EV de ação direta (norepinefrina, epinefrina ou fenilefrina) se não houver melhora com a ressuscitação volêmica.

Se o paciente for refratário ao tratamento com benzodiazepínicos, pode ser considerado o uso de antagonistas da ação serotoninérgica, sendo a cipro-heptadina a medicação de escolha. A dose inicial é de 8 a 12 mg, com doses repetidas de 2 mg a cada 2 horas até a melhora clínica ser observada. A terapia com cipro-heptadina deve ser descontinuada se não for observada resposta após a administração de 32 mg durante as primeiras 24 horas.

A clorpromazina é um antagonista dos receptores 5-HT2A e tem sido usada com sucesso no tratamento da SS.

Hipertermia maligna

Trata-se de uma síndrome hereditária caracterizada por rigidez muscular, aumento de temperatura e acidose metabólica. É relacionada à exposição a anestésicos inalatórios e relaxantes musculares despolarizantes. A síndrome tem alta mortalidade se não reconhecida precocemente (80-90%), mas apresenta bom prognóstico se tratada precocemente com mortalidade de 5%.

A sua ocorrência é de aproximadamente de 1 episódio a cada 14.000 anestesias em crianças e 1 episódio a cada 50.000 anestesias em adultos, mas é difícil saber exatamente sua incidência, devido à não identificação de casos leves.

Os pacientes suscetíveis apresentam alterações genéticas dos receptores de músculos esqueléticos, sendo que em 40 a 50% dos casos a herança é autossômica dominante. Os agentes desencadeantes agem no retículo sarcoplasmático, aumentando a concentração de cálcio no mioplasma, levando à contração muscular mantida.

Os pacientes em geral apresentam hipercapnia, taquicardia sinusal e rigidez muscular e em particular de masseter. A rigidez muscular, apesar de característica, não é o sinal mais consistente e usualmente tem aparecimento tardio; até 30% dos pacientes não apresentam rigidez muscular. As manifestações podem ser leves, mas em até 10% dos casos podem ser fulminantes.

A síndrome é caracterizada por um estado hipermetabólico com aumento do consumo de O_2 e produção de gás carbônico; assim, o aumento da $PaCO_2$ é um dos sinais a serem observados nestes casos. Monitorização durante a cirurgia da $EtCO_2$, com o aparecimento de um aumento inexplicado, é o sinal mais sensível e específico. São descritas ainda arritmias ventriculares, por vezes polimórficas. Arritmias ventriculares multifocais podem ocorrer, por hipercalemia ou pelo hipermetabolismo. Também são descritas arritmias supraventriculares. A hipertermia, por sua vez, é o resultado das alterações metabólicas e tende a ser tardia. A temperatura máxima é variável, mas pode chegar a 45°C.

A acidose metabólica é uma das alterações esperadas, devido ao aumento da produção de ácido lático; a acidose respiratória pelo aumento da $PaCO_2$ ocorre de forma a termos uma acidose mista. Os pacientes podem apresentar hipoxemia de início abrupto, inicialmente pela descarga adrenérgica e deslocamento do potássio. A hiperfosfatemia é esperada pela destruição celular. A lesão muscular leva a aumento da CPK e mioglobina, podendo levar a mioglobinúria, os pacientes podem evoluir com rabdomiólise e disfunção renal aguda. Eles podem apresentar coagulação intravascular disseminada e podem evoluir para óbito devido a arritmias, distúrbios hidroeletrolíticos, hipóxia ou disfunção cardíaca.

Em pacientes que apresentam rigidez muscular, arritmias, taquipneia, febre e instabilidade pressórica durante cirurgia, deve-se interromper o uso do anestésico, iniciar hiperventilação a 100% em suspeita de acidose e colher rapidamente gasometria ou infundir bicarbonato. O tratamento específico é realizado com dantrolene, que é um derivado da hidantoína, e pode melhorar a espasticidade muscular; é a droga de escolha, pois impede a contração muscular dependente de cálcio. É realizado um *bolus* de 2-3 mg/kg EV e depois 1 mg/kg, conforme necessidade, com dose de até 10 mg/kg, embora alguns pacientes possam necessitar de doses maiores que 20 mg/kg. O objetivo deve ser o controle de parâmetros como ETCO, temperatura, frequência cardíaca e rigidez muscular. A medicação tem interação com

bloqueadores dos canais de cálcio, como o verapamil, causando hipercalemia, sendo o uso do verapamil uma contraindicação ao uso do dantrolene.

É importante tentar controlar a hipercapnia, se necessário com aumento da ventilação por minuto e observar se existem outros motivos para o aumento da ETCO, como obstrução de circuito do ventilador mecânico, entre outras condições. Em pacientes com altas temperaturas, pode ser necessário realizar medidas para esfriamento, como aplicação de gelo em regiões de alto fluxo sanguíneo como pescoço, axilas e região inguinal. Pode-se ainda tentar a irrigação da cavidade cirúrgica com soluções geladas ou infusões intravenosas de líquidos gelados e eventualmente lavagem retal e gástrica com soro gelado. A hipercalemia, se presente, também deve ser tratada agressivamente.

Síndrome neuroléptica maligna

Síndrome descrita em pacientes psiquiátricos em uso de agentes neurolépticos e caracterizada por uma síndrome clínica. A síndrome se caracteriza por um complexo de rigidez extrapiramidal, hipertermia, alteração de nível de consciência e aumento de enzimas musculares, que ocorre como reação aguda ou subaguda do uso de neurolépticos. Os primeiros relatos da síndrome citavam mortalidade maior que 70%, mas mais recentemente essa mortalidade diminuiu para valores entre 10 e 20%; sua incidência aproximada é de 0,02-0,03% dos pacientes em uso de neurolépticos.

Na maioria dos casos, os sintomas ocorrem após 2 semanas de uso das medicações antipsicóticas, podendo ocorrer com pequenas doses das medicações. A tétrade de sintomas da síndrome é constituída por febre, rigidez, alterações do estado mental e instabilidade autonômica. Cada um desses sintomas ocorre em 97 a 100% dos pacientes. Alteração do estado mental é o sintoma inicial em 82% dos casos. Os pacientes podem apresentar estupor e coma. A rigidez muscular é generalizada e é muitas vezes extrema. Tremores e rigidez muscular em "roda dentada" ocorrem em mais de 60% dos casos. Os pacientes também podem ter sialorreia, disartria e disfagia.

A hipertermia com temperaturas acima de 38°C ocorre em quase 90% dos casos e superiores a 40°C em cerca de 40% dos casos. Os sintomas de instabilidade autonômica incluem taquicardia (88%), pressão arterial elevada ou lábil (61-77%) e taquipneia (73%) e eventualmente arritmias.

Aumento da CPK e leucocitose com desvio a esquerda ocorrem em 50% dos casos. A CPK é tipicamente acima de 1.000 UI/L e pode ser tão elevada como 100.000 UI/L; níveis superiores a 1.000 IU/L são mais específicos para o diagnóstico.

Alguns pacientes podem apresentar manifestações atípicas, com sintomas de rigidez muscular leves ou até ausentes; a febre é parte das manifestações obrigatórias, mas existem relatos de sua ausência; assim, em pacientes em uso de neurolépticos com manifestações de alteração de consciência, o diagnóstico deve ser considerado, mesmo se nem todas as manifestações se encontrarem presentes.

A medida fundamental do manejo é descontinuar o agente causador, assim como, se possível, a descontinuação de outros agentes psicotrópicos que podem influenciar o aparecimento da síndrome. O tratamento de suporte é com controle da febre e reposição volêmica, em particular nos pacientes com rabdomiólise. A terapia específica é com o uso de dantrolene, que é um relaxante muscular de ação direta e já testado no tratamento da hipertermia maligna. A dose usual é de 50 mg EV, conforme a necessidade, sendo que a dose máxima é de 10 mg/kg ao dia.

Uma outra opção para o tratamento é o uso da bromocriptina, que tem a vantagem teórica de bloquear receptores dopaminérgicos no sistema nervoso central. A dose usual é de 2,5 a 10 mg 3 x/dia, podendo ser utilizada dose máxima de 40 mg/dia, sendo 10 mg a cada 6 horas. O seu uso é recomendado por 10 dias e após o controle com redução gradual da medicação. Ainda é descrito com sucesso o uso da amantadina em dose de 100-200 mg 2 x/dia.

MANEJO, INDICAÇÃO DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR, TERAPIA INTENSIVA E SEGUIMENTO

As infecções bacterianas localizadas muitas vezes podem ser tratadas com antibióticos orais em ambulatório. Pacientes relativamente jovens e saudáveis com doença viral sistêmica também podem ser tratados em nível ambulatorial.

Os pacientes com sinais e sintomas de sepse requerem avaliação e tratamento. A escolha dos antibióticos baseia-se na provável causa da febre, bem como nas condições concomitantes, como neutropenia absoluta e doença renal terminal.

Temperaturas acima de 41,0°C podem resultar em danos ao tecido neural e exigir tratamento rápido e vigoroso com medidas antipiréticas e resfria-

mento externo. Não há evidências de um desfecho melhor pelo uso rotineiro de terapia antipirética, como o paracetamol.

Pacientes com evidência de insuficiência respiratória por choque ou pneumonia necessitam de suporte ventilatório. Pacientes com sinais vitais instáveis ou com risco à vida necessitam de admissão em uma UTI se não puderem ser adequadamente estabilizados no departamento de emergência antes da admissão.

A indicação de seguimento depende do diagnóstico etiológico.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Birmes P, Coppin D, Schmitt L, Lauque D. Serotonin syndrome: a brief review. CMAJ. 2003;168:1439.
2. Blum FC, Biros MH. Fever in the adult patient. In: Walls RM, Hockberger RS, Gausche-Hill M, et al. Rosen's emergency medicine. Philadelphia: Elsevier; 2018.
3. Bouchame A, Knochel JP. Heat stroke. N Engl J Med. 2002;346:1978.
4. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. N Engl J Med. 2005;352:1112.
5. Caroff SN, Mann SC. Neuroleptic malignant syndrome. Med Clin North Am. 1993;77:185.
6. De Wit S, et al. Evaluation of fever in the emergency department. Am J Emergency Medicine. 2017:1755-8.
7. Denborough M. Malignant hyperthermia. Lancet. 1998;352:1131.
8. Litman RS. Malignant hyperthermia. Clinical diagnosis and management of acute crisis. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 18 jun. 2018.
9. LoVecchio F. Heat emergencies. In: Tintinalli JE. Tintinalli emergency medicine. McGraw-Hill; 2016.
10. Meehan TJ. Aproach to the poisoned patient. In: Walls RM, Hockberger RS, Gausche-Hill M, et al. Rosen's emergency medicine. Philadelphia: Elsevier; 2018.
11. Platt M, Price TG. Heat ilness. In: Walls RM, Hockberger RS, Gausche-Hill M, et al. Rosen's emergency medicine. Philadelphia: Elsevier; 2018.
12. Sucholeiki R. Heatstroke. Semin Neurol. 2005;25:307.
13. Wijidikis EFM. Neuroleptic malignant syndrome. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 18 jun. 2018.
14. Wright WF, et al. Fever of unknow origin. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Elsevier; 2015.

21

Hipotermia acidental

Rodrigo Antonio Brandão Neto
Lucas Oliveira Marino

Pontos importantes

- Hipotermia é definida como uma temperatura corpórea central inferior a 35°C. Embora mais comumente vista em climas frios, pode desenvolver-se sem a exposição a condições ambientais extremas.
- Para o diagnóstico correto de hipotermia, a temperatura aferida deve ser central, isto é, retal ou esofágica, não sendo adequada a medida axilar.
- Os indivíduos nos extremos de idade e aqueles com alteração do nível de consciência são particularmente suscetíveis ao desenvolvimento de hipotermia.
- A exposição a condições ambientais frias pode levar à hipotermia, mesmo em indivíduos saudáveis, especialmente em condições de vento e chuva.
- As causas metabólicas da hipotermia, não relacionadas à exposição ao frio, incluem vários distúrbios endócrinos, que têm em comum uma diminuição da taxa metabólica basal, como hipotireoidismo, insuficiência adrenal e hipopituitarismo. A hipoglicemia também pode levar a hipotermia; o mecanismo provável é a disfunção hipotalâmica secundária a glicopenia.
- A sepse é uma causa importante de hipotermia.
- Na fase inicial de excitação (hipotermia leve), a frequência cardíaca, o débito cardíaco e a pressão arterial aumentam. A hipotermia provoca alterações eletrocardiográficas características e pode induzir arritmias com risco de vida. A onda de Osborn ou onda J ocorre nesta fase. Conforme piora a hipotermia, maior o risco de arritmias.
- O sistema nervoso central é bastante afetado pela hipotermia, com uma depressão progressiva da consciência com a diminuição da temperatura. Incoordenação leve é seguida por confusão, letargia e coma.
- O tratamento inclui tanto medidas de suporte gerais quanto técnicas específicas de reaquecimento.
- Inicialmente, o paciente hipotérmico deve ser colocado em ambiente aquecido (temperatura ambiente de 28°C), roupas molhadas ou frias devem ser retiradas e o paciente coberto com cobertores. A partir daí, inicia-se o reaquecimento propriamente dito, seja passivo ou ativo.
- O reaquecimento passivo permite que os pacientes reaqueçam por conta própria, usando o calor produzido pelo metabolismo endógeno e é a modalidade de escolha em hipotermia leve e método suplementar para tratamento de hipotermias moderadas e graves.
- Em casos de hipotermia grave, o reaquecimento ativo é indicado. O reaquecimento externo ativo é frequentemente muito eficaz em elevar a temperatura do corpo e indicado para pacientes com hipotermia moderada.
- Imersão em água quente proporciona reaquecimento rápido, mas torna a reanimação, a monitorização e o acompanhamento difíceis.
- Em geral são utilizados cobertores, associados com fonte de calor ionizante ou alguma outra forma de calor aplicada diretamente sobre a superfície corporal do paciente.
- O reaquecimento interno deve ser realizado em pacientes refratários às outras medidas. Algumas técnicas de reaquecimento interno são invasivas e podem estar indisponíveis ou ser difíceis de realizar. Assim, recomenda-se iniciar o reaquecimento com técnicas menos invasivas como uso de fluidos aquecidos e progredir para técnicas mais invasivas, como lavagem pleural com fluido aquecido.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

Hipotermia é definida como uma temperatura corpórea central inferior a 35°C.

Embora mais comumente vista em climas frios, pode desenvolver-se sem a exposição a condições ambientais extremas. Hipotermia não é incomum em regiões temperadas e já foram descritos casos até dentro de casa durante o verão.

Nos Estados Unidos, uma média de 700 pessoas morrem de hipotermia a cada ano; no Brasil a hipotermia é bem mais rara, mas não existem dados oficiais.

Os indivíduos nos extremos de idade e aqueles com alteração do nível de consciência são particularmente suscetíveis ao desenvolvimento de hipotermia. Os idosos, por perderem a sua capacidade de sentir frio e/ou perda de massa muscular necessária para tremores, e neonatos, por causa de sua grande relação superfície/volume, são grupos etários que podem, facilmente, desenvolver hipotermia. Ambos os grupos têm uma capacidade limitada para aumentar a produção de calor e para conservar o calor do corpo.

FISIOLOGIA DA HOMEOSTASIA DA TEMPERATURA

A temperatura do corpo reflete o equilíbrio entre a produção e a perda de calor. A queda da temperatura pode ocorrer como resultado da perda de calor por condução, convecção, radiação ou evaporação.

Condução é a transferência de calor por contato direto com um corpo em uma temperatura menor, por exemplo, a partir de um corpo quente ao ambiente frio. Assim, uma vez que a condutividade térmica da água é aproximadamente 30 vezes maior do que a do ar, o corpo perde calor mais rapidamente quando imerso em água, produzindo um rápido declínio da temperatura corporal.

Convecção é a transferência de calor por movimento real do material aquecido, por exemplo, quando o vento ou corrente de água perturba a camada de ar ou água quente em torno do corpo. A perda de calor por convecção aumenta acentuadamente em condições de vento ou água corrente.

O calor também pode ser perdido por radiação para o meio ambiente e por evaporação da água.

Opondo-se à perda de calor do corpo, existem os mecanismos de conservação de calor, que são, geralmente, controlados pelo hipotálamo.

O principal mecanismo de conservação de calor são as respostas comportamentais, como a procura de ambiente aquecido e utilização de roupas adequadas. Além disso, a diminuição da perda de calor ocorre por vasoconstrição periférica e o ganho de calor é conseguido por tremores e por termogênese, isto é, um aumento na taxa metabólica provocada pelo aumento da produção das glândulas tireoide e suprarrenais.

Qualquer alteração de algum desses mecanismos pode levar à hipotermia, como uma disfunção hipotalâmica que pode causar uma perda da capacidade de homeostase da temperatura ou alteração do nível de consciência que impeça o indivíduo de procurar aquecimento.

ETIOLOGIA

Hipotermia "acidental" pode ser dividida em causadas por exposição ao frio e sem exposição ao frio.

A exposição a condições ambientais frias pode levar à hipotermia, mesmo em indivíduos saudáveis, especialmente em condições de vento e chuva. Roupas inadequadas e exaustão física contribuem para a perda de calor do corpo. A elevada condutividade térmica da água leva a um rápido desenvolvimento de hipotermia durante a imersão. A taxa de perda de calor é determinada pela temperatura da água e imersão em água mais fria, de 16° a 21°C, pode causar hipotermia grave.

As causas metabólicas da hipotermia, não relacionadas à exposição ao frio, incluem vários distúrbios endócrinos que têm em comum uma diminuição da taxa metabólica basal, como hipotireoidismo, insuficiência adrenal e hipopituitarismo. A hipoglicemia também pode levar a hipotermia; o mecanismo provável é a disfunção hipotalâmica secundária a glicopenia.

Outras causas de hipotermia sem exposição ao frio estão relacionadas à disfunção hipotalâmica e do sistema nervoso central, como traumatismo craniano, tumor e acidente vascular cerebral. Todas essas condições podem interferir com os mecanismos de regulação da temperatura. A doença de Wernicke pode envolver o hipotálamo e causar diminuição da temperatura corpórea; esta é uma causa rara, mas importante de hipotermia porque é potencialmente reversível com a administração de tiamina parenteral.

Nos Estados Unidos, a maioria dos pacientes hipotérmicos está intoxicada com etanol ou outras

drogas. O etanol é um vasodilatador, e por conta de seus efeitos anestésicos e depressores do SNC, pacientes alcoolizados podem não sentir o frio nem responder a ele de forma adequada. Outros fármacos sedativos-hipnóticos e vasodilatadores também podem estar implicados no desenvolvimento de hipotermia, da mesma forma que a insulina e outros agentes hipoglicêmicos.

A sepse pode alterar o ponto de ajuste da temperatura do hipotálamo e é uma causa conhecida de hipotermia. Temperatura corporal subnormal é um fator de mau prognóstico em pacientes com bacteremia.

Doenças cutâneas severas podem prejudicar as funções de termorregulação da pele e facilitar o desenvolvimento de hipotermia. Queimaduras significativas ou dermatites esfoliativas graves podem impedir a vasoconstrição cutânea e aumentar a perda de água por via transcutânea, o que predispõe à hipotermia.

A hipotermia pode também se desenvolver em qualquer pessoa com uma doença incapacitante aguda. Assim, pacientes com graves infecções, cetoacidose diabética, lesões de imobilização e várias outras condições podem ter a termorregulação prejudicada, incluindo alterações nas respostas comportamentais.

A hipotermia pode também ser induzida por reposição volêmica ou de derivados de sangue com fluido em temperatura ambiente. Este é um risco particular em pacientes submetidos à reposição maciça de volume, como pacientes politraumatizados.

FISIOPATOLOGIA

A resposta dos vários sistemas orgânicos às variações de temperatura ambiente varia muito de indivíduo para indivíduo. Em geral, a temperatura do corpo a partir de 32° a 35°C desenvolve o que se denomina hipotermia leve. Nesta faixa de temperatura, o paciente está em fase de excitação (responsivo), e ajustes fisiológicos tentam reter (vasoconstrição periférica) e gerar (tremores) calor.

Quando a temperatura cai abaixo de 32°C, a excitação geral dá lugar à fase de desaceleração (adinâmica), em que há uma desaceleração progressiva das funções corporais e metabolismo, causando uma diminuição na utilização de oxigênio e produção de CO_2. Os tremores cessam quando a temperatura do corpo cai abaixo de 30° a 32°C, e com isso ocorre a remoção de uma grande fonte de produção de calor.

Na fase inicial de excitação (hipotermia leve), a frequência cardíaca, o débito cardíaco e a pressão arterial aumentam. Com a diminuição da temperatura, todos esses parâmetros diminuem. Débito cardíaco e pressão arterial podem ser marcadamente deprimidos pelos efeitos inotrópicos e cronotrópicos negativos da hipotermia e ainda mais deprimidos se existe hipovolemia concomitante. A hipotermia provoca alterações eletrocardiográficas características e pode induzir arritmias com risco à vida. A onda de Osborn ou onda J pode aparecer e se apresenta como um desvio lento, positivo no final do complexo QRS, característico, mas não patognomônico, da hipotermia.

O risco de desenvolvimento de arritmias aumenta à medida que diminui a temperatura, principalmente abaixo de 30°C (86°F). Embora arritmias possam ocorrer a qualquer momento, a sequência típica é uma progressão de bradicardia sinusal para fibrilação atrial com resposta ventricular lenta, em seguida para fibrilação ventricular e, finalmente, para assistolia. O miocárdio hipotérmico é extremamente irritável, e a fibrilação ventricular pode ser induzida por uma variedade de manipulações e intervenções que estimulam o coração, incluindo a manipulação física do paciente.

Efeitos pulmonares da hipotermia incluem taquipneia inicial, seguida por uma diminuição progressiva na frequência respiratória e do volume corrente. Pode aparecer aumento da secreção brônquica, concomitante a uma diminuição dos reflexos de tosse e vômito, o que torna a pneumonia aspirativa uma complicação comum.

Muita atenção tem sido dada para a aferição gasométrica no paciente hipotérmico. Uma vez que o analisador de gases no sangue aquece o sangue a 37°C (98,6°F) para realizar a medição, aumenta-se a pressão parcial do gás dissolvido, e a máquina irá reportar PO_2 e PCO_2 maiores e um pH mais baixo do que os valores reais na temperatura corporal do paciente. Fatores de correção e nomogramas estão disponíveis para determinar os valores reais no corpo do paciente; no entanto, os valores normais ou ótimos em hipotermia não são conhecidos. A solução mais simples é utilizar os valores não corrigidos como se o paciente estivesse normotérmico. A PCO_2 muitas vezes é baixa, secundária ao metabolismo deprimido e

diminuição da produção de CO_2, e hiperventilação iatrogênica pode levar a alcalose respiratória acentuada.

A hipotermia provoca um deslocamento para a esquerda da curva de dissociação da oxi-hemoglobina, prejudicando a liberação de oxigênio para os tecidos. Os pacientes podem ter reservas mínimas de oxigênio, apesar de exigências de oxigênio diminuídas, necessitando de administração de oxigênio suplementar.

O sistema nervoso central é bastante afetado pela hipotermia, com uma depressão progressiva da consciência com a diminuição da temperatura. Incoordenação leve é seguida por confusão, letargia e coma. Essas alterações estão associadas com uma diminuição do fluxo sanguíneo cerebral. Uma ainda maior diminuição das necessidades de oxigênio cerebrais pode proteger o cérebro contra os danos causados pela anóxia.

Durante a hipotermia os rins perdem a função de concentração renal, aumentando a diurese e levando a perdas de volume significativas. Por causa deste defeito de concentração, o fluxo urinário não é um indicador confiável do volume intravascular e estado circulatório. Além disso, o paciente hipotérmico está propenso a rabdomiólise e insuficiência renal aguda pode ocorrer devido a mioglobinúria e hipoperfusão renal. O volume intravascular também é perdido devido a uma mudança de plasma para o espaço extravascular.

A combinação de hemoconcentração, induzida pelo frio, hiperviscosidade e má circulação pode levar a trombose intravascular e embolias subsequentes. Coagulação intravascular disseminada (CIVD) pode ocorrer devido a liberação de tromboplastina tecidual para a corrente sanguínea, especialmente quando a circulação é restabelecida durante o reaquecimento. A função plaquetária e as reações enzimáticas da cascata da coagulação, em pacientes hipotérmicos, são inibidas e os pacientes propensos a hemorragias. A coagulopatia pode ser clinicamente evidente, mas não detectável com os testes de coagulação de rotina, que são executados a 37°C.

A função endócrina é relativamente preservada em temperaturas baixas. Os níveis de cortisol plasmático e de hormônio tireoidiano geralmente são normais ou elevados, a menos que o paciente tenha insuficiência adrenal ou hipotireoidismo preexistente. Os níveis de glicose podem ser normais, baixos ou elevados. Embora a hiperglicemia seja comum, devido à diminuição da liberação de insulina, bem como à diminuição da utilização de glicose, hipoglicemia pode ocorrer em um percentual significativo de pacientes.

Distúrbios acidobásicos são comuns em hipotermia, mas não seguem nenhum padrão uniforme. Acidose grave pode ocorrer, tanto respiratória devido à depressão respiratória grave, quanto metabólica, resultante da produção aumentada de ácido láctico a partir da má perfusão tecidual. Alcalose pode resultar da produção diminuída de CO_2 com baixas taxas metabólicas, ou iatrogênica, causada por hiperventilação ou administração de bicarbonato de sódio.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de hipotermia muitas vezes não é óbvio, especialmente em pacientes sem exposição a ambientes frios. Os termômetros clínicos padrão não registram temperaturas inferiores a 35°C, de forma que termômetros específicos são necessários. Deve-se lembrar que para o diagnóstico correto de hipotermia, a temperatura aferida deve ser central, isto é, retal ou esofágica, não sendo adequada a medida axilar.

Pacientes hipotérmicos podem desenvolver complicações que devem ser procuradas ativamente, como acidose láctica, rabdomiólise, discrasias sanguíneas e infecções; e exames para avaliar essas condições são necessários. Além disso, infecções ou traumas subjacentes também devem ser buscados através de exames de imagem.

TRATAMENTO – CUIDADOS GERAIS

O tratamento inclui tanto medidas de suporte gerais quanto técnicas específicas de reaquecimento.

Inicialmente, monitorização adequada e acesso venoso calibroso devem ser obtidos o mais rapidamente possível. Deve-se manipular o paciente sempre suavemente, para não precipitar arritmias e fibrilação ventricular no miocárdio hipotérmico.

Oxigênio e fluidos intravenosos devem ser aquecidos, e os pacientes devem ter acompanhamento constante de sua temperatura central, ritmo cardíaco e saturação de oxigênio. A oximetria de pulso é normalmente precisa em pacientes hipotérmicos, embora dados não confiáveis possam ser obtidos em pacientes com vasoconstrição significativa ou com débito cardíaco muito baixo.

No paciente hipotérmico pode ser difícil detectar pulsos e o início intempestivo de compressões cardíacas pode precipitar fibrilação ventricular. Para evitar compressões torácicas inadequadas, o paciente que está sem monitorização ou em um ritmo não compatível com parada cardíaca deve ser cuidadosamente examinado para a atividade respiratória e pulsos. Se não houver respiração perceptível, a ventilação deve ser iniciada. Em seguida, de 30 a 60 segundos devem ser utilizados para tentar identificar o pulso. Se não forem detectados pulsos, deve-se iniciar a ressuscitação cardíaca.

Em geral, as indicações para intubação endotraqueal são as mesmas que no paciente normotérmico. O procedimento de intubação, por sua vez, parece ter risco mínimo de desenvolvimento de arritmias. Deve-se tomar cuidado ao passar cateteres venosos centrais devido à irritabilidade cardíaca.

Embora arritmias no paciente hipotérmico possam representar uma ameaça imediata à vida, a maioria das alterações do ritmo não necessita de terapia e reverte espontaneamente com o reaquecimento. Além disso, a ação de drogas antiarrítmicas e inotrópicas é imprevisível na hipotermia, e o coração hipotérmico é relativamente resistente a atropina, a estimulação e cardioversão. A fibrilação ventricular pode ser refratária ao tratamento até que o paciente seja reaquecido. Em pacientes sem resposta após 3 choques só deve ser novamente tentada a desfibrilação quando a temperatura atingir, pelo menos, 30°C.

Muitos pacientes hipotérmicos são alcoólatras com depleção de tiamina, e a doença de Wernicke pode causar hipotermia, por isso os pacientes devem receber 50 mg de tiamina intravenosa. Entre 50 e 100 mL de glicose a 50% devem ser administrados, exceto se glicemia capilar normal ou aumentada.

A administração de antibióticos, corticosteroides e hormônio tireoidiano deve ser individualizada. Infecções graves, muitas vezes ocultas, podem precipitar ou complicar hipotermia, assim infecção deve ser ativamente procurada nesses pacientes. Antibioticoterapia empírica é apropriada quando uma causa infecciosa específica não é identificada. Corticoterapia de rotina geralmente não é indicada, mas hidrocortisona 100 mg endovenosa deve ser dada ao paciente com uma história de insuficiência adrenal prévia ao episódio de hipotermia, bem como em pacientes com coma mixedematoso.

Hipotermia e hipotireoidismo têm características clínicas semelhantes. A maioria dos pacientes com coma mixedematoso é hipotérmica, mas apenas uma pequena minoria dos pacientes hipotérmicos é hipotireóidea; os níveis de hormônio da tireoide são frequentemente normais ou elevados na hipotermia. Tiroxina em grandes doses é necessária para pacientes em coma mixedematoso, mas pode causar arritmias ou isquemia cardíaca em outros pacientes hipotérmicos. Portanto, reposição hormonal da tireoide é indicada apenas em pacientes com uma história conhecida de hipotireoidismo, uma cicatriz de tireoidectomia ou outra evidência clínica forte de coma mixedematoso.

Técnicas de reaquecimento

Muitas modalidades estão disponíveis para o reaquecimento; a escolha do método é uma questão controversa. Não existem estudos prospectivos e controlados comparando métodos de reaquecimento em seres humanos, e cada método tem vantagens e desvantagens.

Inicialmente, o paciente hipotérmico deve ser colocado em ambiente aquecido (temperatura ambiente de 28°C), roupas molhadas ou frias devem ser retiradas, se for o caso, e o paciente coberto com cobertores. A partir daí, inicia-se o reaquecimento propriamente dito, seja passivo ou ativo.

Reaquecimento passivo permite que os pacientes reaqueçam por conta própria, usando o calor produzido pelo metabolismo endógeno e é a modalidade de escolha em hipotermia leve e método suplementar para tratamento de hipotermias moderadas e graves. Os pacientes devem ter mecanismos de termorregulação intactos e serem capazes de produção de calor para o reaquecimento passivo ser bem-sucedido.

Assim como os pacientes muitas vezes tornam-se hipotérmicos durante um período de horas a dias, o reaquecimento passivo é, também, fisiologicamente lento, evitando variações bruscas de estado cardiovascular e as complicações associadas com o reaquecimento ativo.

Os pacientes com hipotermia leve, que ainda estão na fase de "excitação", em geral melhoram espontaneamente, desde que os mecanismos de produção de calor endógenos sejam funcionais. Além disso, a temperaturas superiores a 30°C, a incidência de arritmias é baixa, e reaquecimento rápido raramente é necessário.

Em casos de hipotermia grave ou hipotermia secundária a uma doença subjacente, o reaquecimento ativo é o mais indicado. Além disso, como a temperatura sobe lentamente com o reaquecimento passivo, este também não é apropriado para pacientes com comprometimento cardiovascular.

O reaquecimento externo ativo (aplicação de calor exógeno na superfície do corpo) é frequentemente muito eficaz em elevar a temperatura do corpo e indicado para pacientes com hipotermia moderada. Imersão em água quente proporciona reaquecimento rápido, mas torna a reanimação, monitorização e acompanhamento difíceis e, portanto, não é prático para o uso no departamento de emergência.

Em geral são utilizados cobertores, associados com fonte de calor ionizante ou alguma forma outra de calor aplicada diretamente sobre a superfície corporal do paciente. O reaquecimento com ar quente através de fendas em plástico ou de cobertores parece ser um método promissor e tem tido sucesso moderado em pacientes gravemente hipotérmicos.

O reaquecimento externo tem desvantagens. Pode ser ineficaz em pacientes com má perfusão periférica, especialmente naqueles com parada cardíaca. A aplicação de calor externo pode provocar vasodilatação periférica, levando a hipovolemia relativa. O clareamento do ácido láctico a partir de tecidos periféricos com o reaquecimento pode levar a acidose, e um aumento em demandas metabólicas periféricas antes do coração hipotérmico pode proporcionar perfusão tecidual adequada, com hipóxia tecidual e acidose resultantes.

Um fato a ser lembrado é que a temperatura pode continuar a declinar após o reaquecimento começar, devido à recirculação de sangue em temperatura diminuída. A incidência, o significado clínico e a magnitude desta queda não são claros.

O reaquecimento interno tem várias vantagens teóricas e deve ser realizado em pacientes refratários às outras medidas. Os órgãos internos, incluindo o coração, são preferencialmente reaquecidos, diminuindo a irritabilidade do miocárdio e retornando a função cardíaca. Vasodilatação periférica é evitada, diminuindo a incidência e a magnitude do choque e acidose por reaquecimento. No entanto, algumas técnicas de reaquecimento interno são invasivas e podem estar indisponíveis ou ser difíceis de realizar. Assim, recomenda-se iniciar o reaquecimento com técnicas menos invasivas como uso de fluidos aquecidos e progredir para técnicas mais invasivas, como lavagem pleural com fluido aquecido.

O reaquecimento por inalação é uma das possibilidades de reaquecimento ativo e consiste na administração de ar aquecido e umidificado ou oxigênio por máscara ou tubo endotraqueal. Por si só, ele fornece um ganho de calor pequeno, mas também minimiza a perda de calor dos pulmões, que pode representar até 30% do total de calor metabólico corporal produzido. Um aquecedor é interposto no tubo do ventilador ou máscara facial, e a tubulação deve ser coberta com material para evitar a perda de calor. A temperatura do gás fornecido à máscara facial ou tubo endotraqueal deve ser de cerca de 40°C.

Fluidos intravenosos e sangue também devem ser aquecidos até 40°C antes da administração, especialmente em pacientes que recebem muito volume na reanimação. Aquecedores de fluido permitem a temperatura de líquidos infundidos a serem controlados com precisão.

Ambos, o reaquecimento por inalação e a administração de fluidos aquecidos, devem ser utilizados em todos os pacientes com hipotermia grave, pois são técnicas simples e sem complicações, enquanto a temperatura é controlada. No entanto, deve-se monitorizar a temperatura com cuidado, pois, se utilizados fluidos ou inalação acima de 50°C (122°F), queimaduras das vias aéreas e hemólise intravascular podem ocorrer.

A lavagem do trato gastrointestinal (colônica ou por outra via) com soro fisiológico aquecido é tecnicamente simples, e os pacientes podem ser lavados com grandes volumes de fluido quente em um curto período de tempo. No entanto, o paciente com alteração do nível de consciência pode desenvolver aspiração pulmonar se lavado com uma via aérea desprotegida.

De uma maneira semelhante à lavagem do trato gastrointestinal, a bexiga pode ser lavada com solução salina aquecida usando uma sonda vesical própria.

A lavagem peritoneal faz reaquecimento relativamente rápido. É amplamente disponível; pode ser instituída rapidamente e com pouca dificuldade técnica, e tem se mostrado eficaz em estudos com animais e aplicações em seres humanos. Solução de diálise sem potássio é aquecida a 40 a 45°C, insti-

lada no peritônio e, em seguida, removida. A utilização de dois cateteres (um para a instilação de fluido e um para a remoção) pode aumentar a taxa de reaquecimento.

Lavado pleural através de toracostomia forneceu reaquecimento eficaz em estudos em animais e em relatos de casos. A lavagem da cavidade torácica esquerda proporciona fluido aquecido em estreita proximidade com o coração, potencialmente permitindo o aquecimento cardíaco rápido. Dois tubos de drenagem pleural (para entrada e saída) geralmente têm sido empregados. Se essa técnica é escolhida, deve-se tomar cuidado para monitorar a infusão de fluido líquido porque o aumento da pressão intratorácica pode causar um hidrotórax hipertensivo. O risco de precipitar arritmias durante a drenagem torácica é desconhecido.

Reaquecimento interno rápido também pode ser obtido por circulação extracorpórea. A circulação extracorpórea consiste de uma derivação arteriovenosa em que o sangue é encaminhado para um dispositivo de aquecimento e, em seguida, retorna ao paciente. Pacientes profundamente hipotérmicos podem ser reaquecidos em um período de tempo muito curto com esses métodos. Equipamentos especializados e pessoal treinado são necessários, no entanto a falta de disponibilidade imediata muitas vezes impede a utilização destas técnicas. Em alguns pacientes que as utilizam, a heparinização necessária para algumas técnicas extracorpóreas pode causar complicações em pacientes hipotérmicos com trauma.

Finalmente, a irrigação mediastinal, via toracotomia aberta, tem sido utilizada com sucesso em um pequeno número de pacientes, embora esses pacientes pudessem ter sido ressuscitados usando técnicas menos invasivas.

Na abordagem inicial do paciente hipotérmico, o mais importante é avaliar o estado cardiovascular do paciente e, em seguida, levar em consideração a temperatura de apresentação.

Alguns autores consideram que os pacientes com um ritmo cardíaco estável (incluindo bradicardia sinusal ou fibrilação atrial) e sinais vitais estáveis não precisam de reaquecimento rápido, mesmo se a temperatura for muito baixa. Eles recomendam reaquecimento passivo e modalidades de reaquecimento não invasivas neste cenário (p. ex., o reaquecimento de ar forçado, oxigênio quente e úmido, e fluidos intravenosos quentes).

Outros argumentam que os pacientes profundamente hipotérmicos, mesmo que estáveis, estão em risco de desenvolver arritmias potencialmente fatais. Neste caso se recomenda reaquecimento rápido até que a temperatura atinja 30° a 32°C para minimizar o período de tempo durante o qual podem desenvolver arritmias e, a partir dessa temperatura, iniciar reaquecimento passivo.

Os pacientes com insuficiência ou instabilidade cardiovascular, incluindo hipotensão persistente e arritmias com risco de vida, necessitam sempre de reaquecimento rápido.

PROGNÓSTICO

Muitos pacientes hipotérmicos podem ter infecções graves ou outras doenças que ameaçam a vida. Os pacientes com hipotermia sem complicações têm uma taxa de mortalidade relativamente baixa; pacientes com doenças associadas significativas têm um prognóstico muito pior em termos de resultado final.

O processo da doença subjacente é muito mais importante do que a temperatura inicial ou o método de reaquecimento escolhido. Portanto, avaliação e tratamento desses pacientes devem incluir uma pesquisa para doenças associadas, bem como o tratamento da própria hipotermia.

Se asfixia (p. ex., quase afogamento) precede o desenvolvimento de hipotermia, o prognóstico é muito ruim. Se asfixia não ocorreu, o efeito protetor da hipotermia pode ter uma influência importante no prognóstico. Necessidades de oxigênio diminuídas podem proteger o cérebro e outros órgãos contra danos anóxicos e isquêmicos. Isto significa que os critérios habituais, indicando a morte ou a irreversibilidade da doença, não são válidos no paciente hipotérmico, que podem até sobreviver após parada cardíaca prolongada, sem sequelas neurológicas.

Pacientes hipotérmicos podem se recuperar completamente após a apresentação em um estado de apneia rígida com pupilas fixas e dilatadas. Recuperação de pacientes neste estado tem sido documentada com temperaturas centrais tão baixas como 14°C e com parada cardíaca por até 6,5 horas.

Morte em hipotermia deve ser definida como um fracasso para reviver o paciente com reaquecimento; a menos que haja fortes indícios de que o paciente não é viável, esforços de ressuscitação devem ser continuados até que a temperatura central seja de, pelo menos, 30° a 32°C.

Os pacientes com hipotermia leve acidental causada exclusivamente pela exposição ambiental poderão receber alta após o reaquecimento no departamento de emergência desde que assintomáticos e com a condição que retornarem para um ambiente aquecido.

A maioria dos outros pacientes hipotérmicos necessita de internação hospitalar, tanto para o manejo da hipotermia como para a avaliação e o manejo de doenças de base.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Danzl DF. Accidental hypothermia. In: Marx J, et al. Rosen's emergencymedicine: concepts and clinical practice. 6.ed. Philadelphia: Elsevier; 2006. p. 2236-53.
2. Headdon WG, Wilson PM, Dalton HR. The management of accidental hypothermia. BMJ. 2009;338:b2085.
3. Mulcahy AR, Watts MR. Accidental hypothermia: An evidence-based approach. Emergency Medicine Practice EBMedicine.net. 2009;11:1. Disponível em: http://www.cmua.nl/content/SEHLiteratuur/SEH%20literatuurbestanden/Accidental%20Hypothermia%200109.pdf. Acesso em: 25 mar. 2015.

22

Abordagem inicial do paciente com dispneia

Rodrigo Antonio Brandão Neto
Sabrina Corrêa da Costa Ribeiro
Heraldo Possolo de Souza

Pontos importantes

- Dispneia é uma sensação subjetiva de desconforto respiratório.
- Os mecanismos fisiopatológicos são multifatoriais e, ao contrário do que se acredita, a hipoxemia isoladamente é um fraco estímulo para a sensação de dispneia.
- Dispneia pode ser a manifestação inicial de isquemia miocárdica, embolia pulmonar ou representar um sintoma crônico de doenças, como doença pulmonar respiratória crônica (DPOC) ou pneumopatias.
- Em 85% dos casos, a dispneia crônica é causada por asma, DPOC, doença pulmonar intersticial ou disfunção miocárdica.
- O uso de escalas com parâmetros objetivos, como a da MRC (*Medical Research Council*), é indicado para a avaliação de pacientes.
- Os sintomas são dependentes da causa secundária da dispneia, e em mais de 50% dos pacientes o diagnóstico pode ser sugerido apenas com anamnese.
- Quando anamnese e exame físico não conseguem ser suficientes para realizar uma hipótese sólida, os exames complementares podem auxiliar o diagnóstico.
- Os exames iniciais incluem: eletrocardigrama (ECG), radiografia de tórax, hemograma, perfil metabólico, espirometria e oximetria de pulso.
- O tratamento inclui oxigênio suplementar, suporte hemodinâmico e correção da causa de base.
- O uso de opioides está indicado em pacientes com dispneia e doença terminal, particularmente em pacientes com dor.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

Dispneia afeta até 50% dos pacientes no departamento de emergência (DE), e em mais de 3% dos casos é a queixa principal dos pacientes.

A literatura médica apresenta muitas definições para o tema. A American Thoracic Society (ATS) define dispneia como sensação subjetiva de desconforto respiratório que consiste em sensações qualitativamente distintas e que variam em intensidade. A sensação, como já mencionado, é subjetiva e, por esse motivo, pode ser percebida de diferentes maneiras, como sensação de aperto no peito, sufocamento, falta de ar ou incapacidade de encher o pulmão de ar.

A proporção de pacientes que procuram o médico devido à dispneia aumenta com a idade, com pico de incidência entre os 55-69 anos de idade. A dispneia é considerada crônica quando a queixa tem mais de um mês de duração. Apesar de o termo ser usado constantemente, dispneia aguda não tem uma definição precisa na literatura médica.

Vários questionários para a avaliação da dispneia foram criados, e o objetivo deles é facilitar a avaliação diagnóstica e classificar sua intensidade. A classificação do órgão britânico MRC (Medical Research Council) (Tabela 1) parece ser a mais adequada para a avaliação dessa intensidade. A ATS também utiliza essa classificação para graduar a dispneia.

TABELA 1 Classificação MRC da dispneia (Medical Research Council)

Grau de dispneia	Esforço físico
0	Dispneia em esforços extremos como correr e subir escadas íngremes
1	Dispneia ao andar depressa ou em subidas leves
2	Dispneia ao caminhar normalmente
3	Dispneia ao caminhar menos de 100 metros
4	Dispneia para atividades habituais como tomar banho ou trocar de roupa

Outra escala bastante utilizada para avaliar a dispneia é a classificação de Borg: 0: dispneia ausente; 1-3: dispneia leve; 4-6: dispneia moderada; 7-9: dispneia moderadamente intensa; e 10: dispneia intensa. O problema dessa classificação é que ela não é objetiva. Por esse motivo, sugerimos o uso da classificação da MRC.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

A sensação de dispneia pode ocorrer por demanda excessiva de ventilação ou por distúrbio ventilatório. A origem parece estar relacionada com a ativação dos sistemas sensórios envolvidos com a respiração, com o processamento dessa informação pelos centros nervosos superiores e com influência de outros fatores que incluem alterações comportamentais e cognitivas.

O sistema respiratório funciona para satisfazer as demandas metabólicas do organismo. Vários mecanismos estão envolvidos no ato de respirar, e a alteração de qualquer um desses mecanismos pode estar associada com o desenvolvimento de dispneia. Esses mecanismos incluem o centro respiratório, químio e mecanorreceptores, diafragma e músculo esquelético.

Um quadro de dispneia aguda (duração de minutos a horas) tem um número limitado de causas graves prováveis que necessitem de pronto diagnóstico e de tratamento. Essas causas estão sumarizadas na Tabela 2.

ACHADOS CLÍNICOS

As manifestações são dependentes da causa secundária da dispneia, e em mais da metade dos pacientes o diagnóstico pode ser realizado apenas com base na história clínica. Um dos focos da avaliação inicial é identificar os pacientes com possibilidade de insuficiência respiratória ou parada respiratória iminente (Tabela 3).

TABELA 2 Causas de dispneia aguda

Sistema cardiovascular	Sistema respiratório
▪ Infarto agudo do miocárdio	▪ Broncoespasmo
▪ Edema agudo pulmonar	▪ Embolia pulmonar
▪ Tamponamento cardíaco	▪ Pneumotórax
	▪ Pneumonia
	▪ Obstrução de via aérea superior: aspiração, anafilaxia

Adaptada de *Up To Date*, abril 2018.

TABELA 3 Achados que indicam necessidade de avaliação imediata do departamento de emergência

▪ Frequência respiratória acima de 30 incursões por minuto
▪ Saturação < 90%
▪ Instabilidade hemodinâmica
▪ Uso de musculatura acessória, fala entrecortada, estridor, murmúrio vesicular assimétrico, estertores difusos
▪ Cianose e sudorase
▪ Agitação psicomotora e alteração do estado mental

Ortopneia é uma forma de dispneia que apresenta piora com o decúbito, aparece minutos após deitar, ocorre quase sempre com o paciente ainda acordado e, apesar de sugestiva de insuficiência cardíaca (IC), não é específica para o diagnóstico. A dispneia paroxística noturna ocorre costumeiramente horas após o paciente deitar-se, tardiamente na evolução do paciente com cardiopatia, e é relativamente específica para o diagnóstico de IC. A trepopneia é a dispneia que ocorre ao deitar em decúbito lateral, mas que não aparece ao deitar-se no decúbito lateral contralateral. Ocorre devido à alteração na relação ventilação/perfusão no pulmão acometido. Exemplos de doenças associadas são derrame pleural unilateral e doença parenquimatosa unilateral. A platipneia, por sua vez, é a dispneia que aparece ao se sentar e melhora ao deitar, e ocorre em pacientes com *shunts* causados por doenças cardíacas congênitas, embora seja também descrita em associação com *shunts* intrapulmonares como na doença de Osler-Weber-Rendu ou na cirrose hepática. Comentaremos a seguir as características clínicas associadas das várias condições às quais a dispneia é associada.

1. Acometimento de vias aéreas superiores: pode ocorrer por corpos estranhos, angioedema, anafilaxia, trauma e infecções. Nesse caso, os pacientes apresentam com frequência estridor e ausculta similar a sibilos localizados em região de vias aéreas superiores. Em pacientes com angioedema são comuns lesões eritematosas na pele, mas em geral não são pruriginosas.
2. Asma: é caracterizada por tríade clínica composta por sensação de dispneia, opressão torácica e sibilância, sendo pelo menos um desses sintomas relatado em 90% dos pacientes. Tosse é outro sintoma particularmente comum

acompanhando o quadro dos pacientes. O estudo de Hollerman demonstrou que os achados de sibilância, roncos e uso de musculatura acessória foram os mais específicos para o diagnóstico. Deve-se acrescentar que nenhum achado isolado de exame físico combina especificidade e sensibilidade apropriadas para o diagnóstico, mas a combinação de achados de história e exame físico consegue fazer o diagnóstico na maioria dos casos.

3. Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC): os achados cardinais para o diagnóstico são a presença de tosse crônica produtiva, dispneia ao esforço e progressiva e exposição aos fatores de risco. A presença de sibilos em exame físico aumenta em 8-15 vezes a possibilidade do diagnóstico. Outros achados úteis para o diagnóstico são a presença de hiper-ressonância, tórax em barril e retenção de CO_2 na gasometria.
4. Insuficiência cardíaca (IC): dispneia ao esforço usualmente é o primeiro sintoma de insuficiência cardíaca, mas a presença de dispneia paroxística noturna é mais específica. A presença de galope com B3, ictus globoso e distensão venosa jugular aumenta a chance do diagnóstico. A presença de qualquer um desses achados deixa a probabilidade do diagnóstico em 80% e a presença dos três achados virtualmente diagnostica IC. A Tabela 4 sumariza os principais achados na IC.
5. Doença intersticial pulmonar: dispneia ao esforço está presente na maioria dos pacientes, mas o achado é inespecífico. O achado diagnóstico de maior utilidade é a presença de estertores inspiratórios que ocorre em mais de 80% dos pacientes. A presença de baqueteamento digital ocorre em 25-50% dos pacientes.

TABELA 4 Achados sugestivos de disfunção cardíaca

▪ Taquicardia
▪ Hipotensão sistólica
▪ Estase jugular
▪ Refluxo hepatojugular
▪ Estertores crepitantes bibasais
▪ Presença de B3
▪ Edema de membros inferiores
▪ Radiografia com cardiomegalia ou sugestiva de congestão pulmonar

6. Dispneia psicogênica: a maioria dos pacientes descreve a dispneia como sensação de sufocamento. Os pacientes muitas vezes descrevem sintomas semelhantes aos de obstrução de vias aéreas superiores; parestesias e sensação de bolo na garganta também são comumente associadas.
7. Embolia pulmonar (EP): a dispneia costuma ser súbita, e sintomas como taquicardia e dor torácica podem acompanhar. Existem alguns critérios clínicos definidores da probabilidade diagnóstica de EP, dos quais os mais utilizados são os de Wells (Tabela 5). Os pacientes geralmente têm fatores de risco, e dispneia ao repouso e taquicardia são os achados mais comuns. Em pacientes com história recente (< 4 semanas) de cirurgia, terapia com estrógeno ou outros fatores de risco para trombose venosa profunda (TVP), o diagnóstico deve sempre ser considerado.
8. Doenças neuromusculares: as mais associadas com o sintoma incluem esclerose múltipla, síndrome de Guillain-Barré e *miastenia gravis*. A dispneia nesses casos ocorre por hipoventilação, e é comum ocorrer aumento de CO_2 evidenciado em gasometria arterial.
9. Angioedema: pode causar edema significativo de lábios, línguas, faringe e eventualmente laringe, com aparecimento e progressão em poucas horas. Pode ser acompanhado por lesões cutâneas.

Alguns achados clínicos sugerem diagnósticos específicos. Por exemplo, a presença de febre torna pneumonia a causa mais provável, mas miocardite, pericardite e embolia séptica também podem apresentar-se com febre. Dor torácica que antecede a

TABELA 5 Escore de Wells para probabilidade de tromboembolismo pulmonar

Achados clínicos	Pontos
Sintomas clínicos de doença tromboembólica	3
Outro diagnóstico menos provável que TEP	3
FC > 100/bpm	1,5
Imobilização ou cirurgia nas últimas 4 semanas	1,5
TEP ou TVP prévios	1,5
Hemoptise	1,5
Neoplasia maligna	1,5
▪ Probabilidade baixa: < 2 pontos. ▪ Probabilidade intermediária: 2-6 pontos. ▪ Probabilidade alta: > 6 pontos.	

FC: frequência cardíaca; TEP: tromboembolismo pulmonar; TVP: trombose venosa profunda.

dispneia sugere diagnóstico de isquemia coronariana ou embolia pulmonar. Quando associada a sibilos, dispneia pode se dever a broncoespasmo, e causas potenciais incluem asma e disfunção cardíaca crônica. Pneumotórax espontâneo é usualmente associado a dor torácica e ocorre em pacientes altos e magros ou em pacientes portadores de doença pulmonar subjacente.

O exame físico deve incluir a avaliação de cabeça e pescoço, tórax, coração e extremidades inferiores. A ausculta respiratória silente unilateral sugere a possibilidade de pneumotórax, derrame pleural extenso ou crise muito grave de asma. A Tabela 6 cita as características clínicas das principais causas de dispneia. O quadro clínico de outras doenças associadas a dispneia não será comentado nesta seção.

EXAMES COMPLEMENTARES E DIAGNÓSTICO

O primeiro passo na investigação diagnóstica de pacientes com dispneia é determinar o órgão primariamente envolvido, tarefa que pode ser difícil se considerarmos que em até um terço dos pacientes a causa da dispneia é multifatorial.

Em cerca de 80% dos pacientes a história e o exame físico são suficientes para realizar o diagnóstico. No entanto, conforme a suspeita diagnóstica realizada, os exames e a triagem podem auxiliar. A radiografia de tórax é um exame que será utilizado na maioria dos casos. Seus achados serão dependentes da etiologia da dispneia e, se alterada, a mensuração da oximetria de pulso e a gasometria arterial são obrigatórias.

Outros exames podem ser realizados para diagnóstico de dispneia aguda, como marcadores de isquemia aguda como troponina. Comentaremos a seguir o uso de exames para avaliação de dispneia e sua utilidade (Figura 1).

Exames de primeira linha: incluem eletrocardiograma (ECG), radiografia de tórax, espirometria, oximetria de pulso, hemograma e perfil metabólico. Atualmente, o peptídeo natriurético cerebral (BNP) é considerado exame de primeira linha em alguns centros com disponibilidade do método.

1. ECG: pode revelar arritmias cardíacas, distúrbios de condução, hipertrofia ventricular, alterações isquêmicas e doença pericárdica.
2. Radiografia de tórax: pode revelar alterações pulmonares, de parede torácica e cardíacas.

TABELA 6 Achados clínicos de doenças associadas à dispneia

Condição	História	Achados clínicos	Exames
Embolia pulmonar	Diaforese e dispneia aos esforços, antecedente de malignidade e outros fatores de risco para TVP	Taquicardia, taquipneia, pode ter febre baixa	Aumento do gradiente alvéolo-arterial; ECG: taquicardia sinusal + alteração de repolarização; USG: com TVP; D-dímero aumentado; cintilografia V/Q ou ângio-TC positivas
Pneumonia	Febre, tosse e dor pleurítica	Febre, crepitações e diminuição de sons pulmonares	RX obrigatório; culturas como apropriado; gasometria se ocorrer hipóxia
Pneumotórax	Início abrupto, dor torácica, ocorre após trauma ou em pacientes magros do sexo masculino	Estase jugular, redução de sons pulmonares, traqueia desviada e colapso cardiovascular	RX: mostra pneumotórax, eventualmente fraturas e hemotórax; TC: em casos de diagnóstico difícil
DPOC/asma	Piora com infecções respiratórias, história prévia de ataques ou tabagismo, diaforese e sensação de perda de fôlego	Uso de musculatura acessória, cianose	RX em casos de DPOC modifica a conduta em 20-25% dos casos; *peak-flow* em asma; gasometria arterial em pacientes graves
Neoplasia	Perda de peso, tabagismo ou outras exposições ocupacionais, disfagia às vezes associada	Hemoptise	RX ou TC: massa, adenopatia, atelectasia focal
Congestão	Aparecimento gradual, dor torácica, antecedente de IC, fator precipitante	Ortopneia, distensão jugular, presença de B3 ou B4, estase jugular	RX: cardiomegalia, linhas B de Kerley, derrame pleural; BNP aumentado; ECG com disfunção; EEG: avaliar isquemia

BNP: peptídeo natriurético cerebral; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; ECG: eletrocardiograma; EEG: eletroencefalograma; IC: insuficiência cardíaca; RX: raio X; TC: tomografia computadorizada; TVP: trombose venosa profunda; USG: ultrassonografia.

3. Hemograma e perfil metabólico: anemia pode ser causa de dispneia e policitemia pode ocorrer em pacientes com DPOC. Acidose respiratória pode ocorrer em DPOC e em doenças neuromusculares, assim como acidose metabólica pode ocorrer em uremia, cetoacidose diabética e IC com baixo débito.
4. Espirometria: pode fazer diagnóstico de doença obstrutiva ou doença intersticial.
5. Oximetria de pulso: importante para avaliação da gravidade dos doentes e, se anormal, pode ser útil a realização de gasometria arterial.
6. Exames de segunda linha: caso necessário, devem ser feitos exames de segunda linha como prova de função pulmonar completa, ecocardiograma, BNP, gasometria arterial, tomografia computadorizada de tórax de alta resolução, Holter e estudos cintilográficos.

A prova de função pulmonar com mensuração da difusão de CO_2 é útil para doenças intersticiais e pulmonares parenquimatosas, sendo um parâmetro que altera em alguns casos precocemente. Estudos de cintilografia de ventilação e perfusão pulmonar podem ser úteis para avaliar embolia pulmonar crônica e cintilografia miocárdica para doenças isquêmicas.

Tomografia de tórax de alta resolução demonstra alterações pulmonares que às vezes não são aparentes em radiografia torácica. Outros exames, como Holter, podem identificar arritmias e episódios isquêmicos.

Os exames podem ser solicitados de acordo com a hipótese diagnostica:

1. Asma: o diagnóstico de asma é realizado sobretudo através de dados clínicos, principalmente em pacientes com dispneia aguda. O uso de espirometria ou *peak flow* em unidades de emergência é de extrema importância, tanto diagnóstica, quanto prognóstica.
2. DPOC: o diagnóstico de DPOC é baseado na demonstração de obstrução de fluxo e, embora possa ser realizado de maneira confiável com base em dados clínicos, é definido pela relação VEF1/CVF < 0,70 ou VEF1 < 80% do predito. Em unidades de emergência a prova de função pulmonar não tem papel definido.
3. Doenças intersticiais pulmonares: pacientes apresentam padrão restritivo em prova de função pulmonar, e exames de imagem como radiografia e tomografia de tórax com cortes finos apresentam diversos padrões de infiltrados intersticiais.
4. Doenças vasculares pulmonares: hipertensão pulmonar primária e doença tromboembólica pulmonar são causas de dispneia crônica. Ecocardiograma, cintilografia de ventilação/perfusão e tomografia helicoidal podem ajudar no diagnóstico.
5. Insuficiência cardíaca: a radiografia de tórax pode ser útil no diagnóstico da IC. Os pacientes podem apresentar congestão pulmonar e cardiomegalia. A presença de índice cardiotorácico maior que 0,5 é sensível para o diagnóstico, mas quando é maior que 0,6 a especificidade diagnóstica é maior. O ECG é quase que invariavelmente alterado e caso seja normal outros diagnósticos devem ser considerados.

Em pacientes com dispneia aguda no departamento de emergência, o uso de marcadores hormonais tem demonstrado utilidade para a avaliação. A concentração de peptídeo atrial natriurético e peptídeo natriurético cerebral (BNP) aumenta em formas mais avançadas ou crônicas de IC, e o uso em particular do BNP foi estudado para diferenciar quadros cardíacos de pulmonares em unidades de emergência. Valores de BNP maiores do que 100 pg/mL apresentam sensibilidade, especificidade e valor preditivo, respectivamente, de 90%, 76% e 83%. Quanto maiores os valores de BNP, maior é a probabilidade do diagnóstico de IC; quando maiores que 400 pg/mL, têm grande valor preditivo positivo e se menores que 100 pg/mL têm valor preditivo negativo.

Pacientes cujo diagnóstico não é realizado apesar desses exames podem necessitar de avaliação conforme os achados dos exames anteriores. Esses exames incluem cateterismo cardíaco e broncoscopia, entre outros.

TRATAMENTO

Todos os pacientes com dispneia devem ser encaminhados para a sala de emergência e receber as medidas iniciais de atendimento ao paciente grave, incluindo oxigênio suplementar ou intubação orotraqueal, se necessário. A Figura 1 resume essa abordagem.

Na primeira avaliação, alguns achados sugerem parada respiratória iminente, como rebaixamento

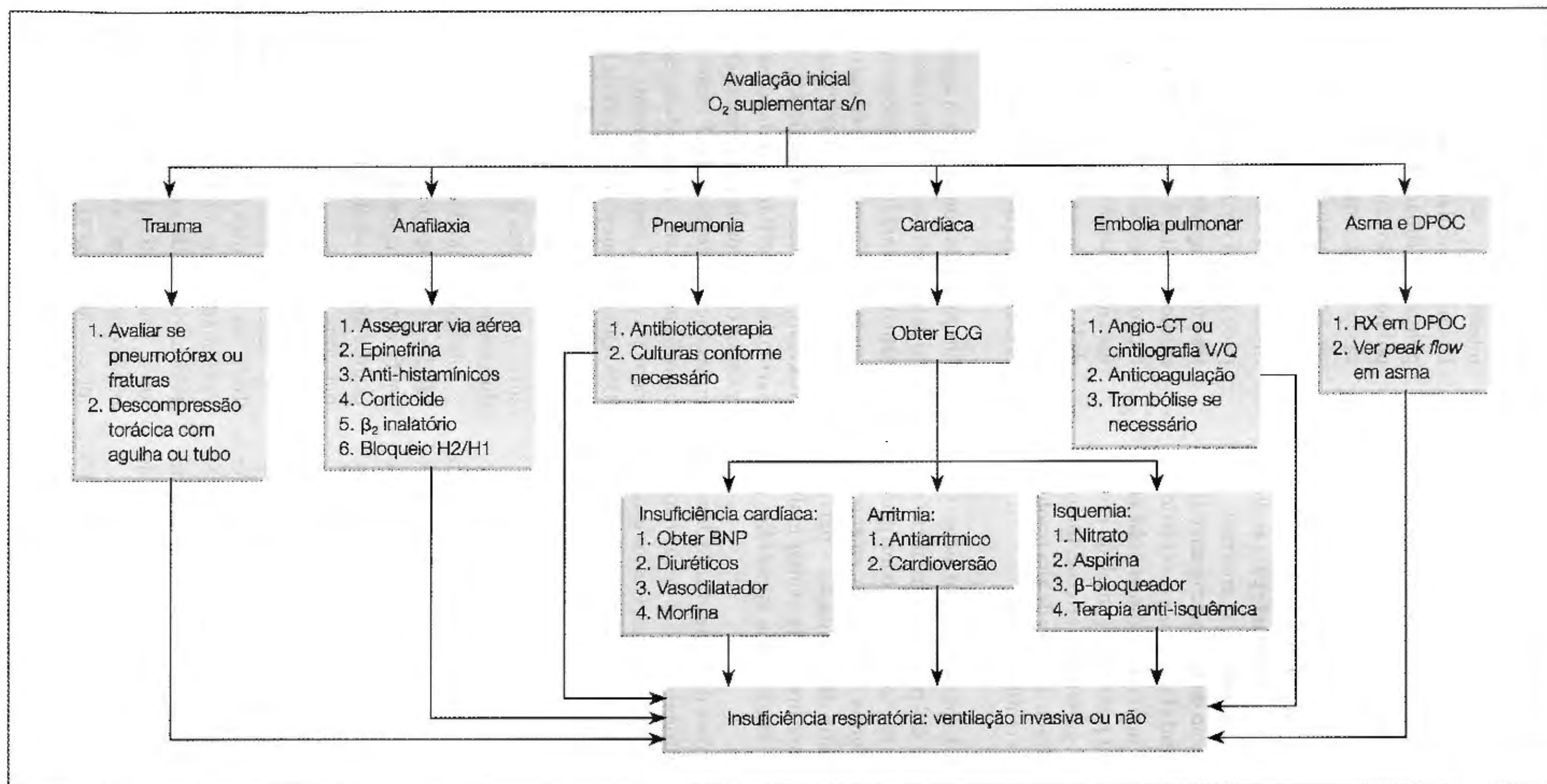


FIGURA 1 Avaliação do paciente com dispneia.

BNP: peptídeo natriurético cerebral; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; ECG: eletrocardiograma; RX: raio X; TC: tomografia computadorizada.

do nível de consciência, inabilidade de manter o esforço respiratório e cianose.

Pacientes com insuficiência respiratória necessitarão de suporte ventilatório. Em pacientes sem contraindicação, a ventilação não invasiva é preferida em pacientes com exacerbação de DPOC, congestão pulmonar e imunossuprimidos com infecção respiratória.

O tratamento definitivo depende da etiologia da dispneia. Pacientes com asma e DPOC, por exemplo, têm como tratamento o uso de broncodilatadores; já pacientes com IC são tratados com diuréticos e vasodilatadores.

Oxigênio deve ser obrigatoriamente suplementado em todos os pacientes com hipoxemia, mas a evidência de benefício de oxigênio para alívio da dispneia é limitada. A oxigenoterapia é benéfica para pacientes com hipoxemia significativa (PaO_2 menor que 55 mmHg). Em pacientes com DPOC grave e hipoxemia, a terapia com oxigênio diminui a mortalidade e melhora a *performance* em exercícios.

Em pacientes com dispneia e doença em fase final de vida o tratamento sintomático de dispneia é um desafio no qual a equipe médica conta com número limitado de opções terapêuticas. Em pacientes com doença pulmonar ou sistêmica avançada, a abordagem inicial é buscar fatores desencadeantes ou agravantes da dispneia. Exemplos desses fatores são: derrame pleural neoplásico, infecções respiratórias, broncoespasmo, obstrução de vias aéreas por compressão extrínseca ou tumor endobrônquico. Quando tratadas adequadamente, essas condições são potencialmente reversíveis e sua resolução leva a melhora da sintomatologia e do *status* funcional do paciente. Quando não existe possibilidade terapêutica para a doença de base ou houve falência de tratamento, o manejo paliativo da dispneia está indicado. Assim como ocorre no tratamento de dor, as primeiras medidas para alívio da dispneia devem ser tomadas ainda durante o período de avaliação. Opioides, benzodiazepínicos e oxigenoterapia podem ser usados. Sintomas como dor e dispneia devem ser manejados com as doses de opioides necessárias, mesmo que o alívio sintomático resulte em rebaixamento do nível de consciência. No entanto, o paciente deve participar dessa decisão sempre que for possível, pois pode preferir a preservação da consciência em seus últimos momentos, inclusive às custas de controle apenas parcial dos sintomas.

INDICAÇÕES DE INTERNAÇÃO, TERAPIA INTENSIVA E SEGUIMENTO

Todos os pacientes com prejuízo de trocas gasosas independentemente da causa têm indicação de internação hospitalar. Casos suspeitos de embolia pulmonar até que o diagnóstico definitivo seja realizado e intoxicação por cianeto também devem ser internados.

Os pacientes com insuficiência respiratória com necessidade de suporte ventilatório, instabilidade hemodinâmica ou outra condição ameaçadora à vida devem ser internados em UTI.

Pacientes com dispneia devem ser seguidos ambulatorialmente até que o diagnóstico seja realizado e, caso já exista um diagnóstico, o seguimento depende da etiologia.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Ahmed A, Graber MA. Evaluation of the adult with dyspneia in the emergency department. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 25 abr. 2018.
2. De Denus S, Pharand C, Williamson DR. Brain natriuretic peptide in the management of heart failure: the versatile neurohormone. Chest. 2004;125:652.
3. Hallnbeck J. Palliative care in the final days of life "they were expecting it at any time". JAMA. 2005;293(18):2265-71.
4. Harrison A, Amundson S. Evaluation and management of the acutely dyspneic patient: the role of biomarkers. American Journal of Emergency Medicine. 2005;23:3718.
5. Jennings AL, Davies AN, Higgins JPT, et al. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnea. Thorax. 2002;57:939-44.
6. Karnani NG, Reisfeld GM, Wilson GR. Evaluation of chronic dyspnea. Am Fam Physic. 2005;71:1529-37.
7. Mueller C, Scholer A, LauleKilian K, et al. Use of Btype natriuretic peptide in the evaluation and managament of acute dyspnea. N Engl J Med. 2004;350:647.
8. Nadler PL, Gonzales R. Commom symptoms. In: Papadakis MA, McPhee SJ. Current medical diagnosis and treatment. McGraw-Hill; 2016.
9. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, et al. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. Am J Respir Crit Care Med. 2012;185:435.
10. Schwartztein RM. Approach to the patient with dyspnea. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com.

23

Dor torácica

Julio Flávio Meirelles Marchini
Rodrigo Antonio Brandão Neto

Pontos importantes

- Nunca se deve minimizar a queixa de dor torácica.
- Na maioria das vezes o diagnóstico final é de pouca gravidade, mas nos casos de alto risco a morbimortalidade é importante e a conduta altera o curso da doença.
- Deve-se focar nas doenças que podem ter mortalidade nas próximas horas ou dias sequencialmente.
- Atentar para não focar em uma possibilidade diagnóstica, esquecendo-se do diagnóstico diferencial.
- O uso dos escores de risco e protocolos diagnósticos acelerados ajuda a identificar os pacientes que podem ter alta precoce com segurança.
- O diagnóstico de causa psicogênica é sempre de exclusão e em geral não será feito no departamento de emergência.

INTRODUÇÃO

A dor torácica (e equivalentes anginosos) é um dos maiores desafios para o emergencista e uma das mais importantes causas de procura ao departamento de emergência (DE), com 8 milhões de atendimentos ao ano e entre 5 e 10% das consultas no DE com 50 a 70% dos pacientes necessitando permanecer em unidades de dor torácica. Na maioria das vezes a dor torácica está associada a condições de baixo risco, mas a minoria restante possui alto risco de morbidade e mortalidade, ao mesmo tempo que existem condutas que alteram completamente o curso da doença.

No DE existem falhas diagnósticas de síndrome coronariana aguda de até 4% relatadas nos EUA. A mortalidade precoce dessa coorte chega a 25% e naqueles que sobrevivem há mais sequelas. A busca de recursos na justiça para reparação após erros diagnósticos ainda é uma realidade pouco comum em nosso país, mas provavelmente deve aumentar cada vez mais. Essa preocupação dirigiu até recentemente uma atitude bastante defensiva diante da suspeita de síndrome coronariana aguda, indicando internação para quase todos os estratos de pacientes. O resultado é o uso ou indicação do uso excessivo de recursos hospitalares para pacientes de baixo risco. Isso aumenta custo, uso de recursos e internações sem gerar benefício para o paciente.

Mais recentemente, vários grupos propuseram escores que coletivamente são conhecidos como protocolos de diagnóstico acelerado com o objetivo de reconhecer quais pacientes podem ter alta com segurança.

Além da síndrome coronariana aguda, a dor torácica pode ser a expressão de outros quadros ameaçadores à vida. Todos devem ser considerados na avaliação do paciente. São eles: a dissecção de aorta e outras síndromes aórticas, a embolia pulmonar, o pneumotórax hipertensivo, o tamponamento pericárdico e a mediastinite. O foco deve ser o diagnóstico ou exclusão assim que possível dessas condições.

EPIDEMIOLOGIA

A doença do aparelho circulatório tem importância cada vez mais maior no Brasil. Segundo levantamento do DATASUS de 2014 a 2016, doenças do aparelho circulatório foram a principal causa de morte, representando 28% dos óbitos. Foram registrados 350.672 óbitos por ano, sendo que entre as doenças

do aparelho circulatório a principal causa registrada é a doença isquêmica, com 32% (111.971) dos óbitos. Houve aumento de 8.217 casos por ano entre 2016 e 2014. Além da mortalidade, esse grupo de doenças também representa um número importante de internações no SUS. Trata-se da terceira causa de internações no SUS, estando atrás de doenças respiratórias e internações obstétricas. São 1.131.817 internações por ano, sendo que um quarto delas são doenças isquêmicas e infarto agudo do miocárdio, 36.579 internações por outras doenças do coração, 8.578 internações por doenças do aparelho circulatório e 7.265 internações por embolia pulmonar.

Não existem dados nacionais sobre o número de atendimentos por dor torácica ou outros sintomas sugestivos de síndrome coronariana aguda (SCA) nas salas de emergência. Estudos locais mostram que a dor torácica é uma das principais queixas de procura ao DE, representando 4,7% a 6,2% dos atendimentos.

ATENDIMENTO DO PACIENTE INSTÁVEL

A dor torácica pode ser o sintoma cardinal de um paciente instável. Os pacientes devem ser atendidos na sala de emergência e monitorizados. Deve-se obter acesso venoso periférico. Oxigênio deve ser ofertado caso a saturação de O_2 esteja menor que 90%.

A avaliação desses pacientes deve seguir o mostrado no Capítulo "Abordagem inicial do paciente grave não traumatizado". Deve-se focar no nível de consciência do paciente e em seus sinais vitais e prosseguir com a sistematização do ABCDE. Não há clara evidência na literatura para essa técnica, mas essa abordagem traz os benefícios de uma unificação da conduta da equipe e semelhante à técnica do *check-list*, não preterindo algum passo importante. Caso o paciente não evolua para estabilidade que permita uma avaliação mais cuidadosa e prolongada, as opções são limitadas.

O exame físico e o ultrassom à beira do leito ajudam a fazer a lista de diagnósticos a seguir. No caso de identificação de pneumotórax hipertensivo e tamponamento cardíaco, estes devem ser prontamente tratados (veja a seguir).

Se o paciente estiver apresentando uma dissecção de aorta, deve-se identificar o tipo de dissecção e solicitar avaliação cirúrgica. A terapia farmacológica envolve redução da frequência cardíaca e pressão arterial e não anticoagular ou antiagregar o paciente.

Na parada cardíaca por síndrome coronariana aguda, a melhor evidência é o estudo TROICA, de 2008, com 1.000 pacientes com parada cardíaca extra-hospitalar. Foram randomizados para recebimento de tenecteplase vs. placebo durante a reanimação. Não houve diferença do desfecho primário de sobrevivência em 30 dias nos grupos (14,7 vs. 17%, p = 0,36). Outra opção seria a intervenção coronariana percutânea com uso de dispositivo autocompressor torácico. Não existe estudo que demonstre evidência desse método, mas existem relatos de casos com bom desfecho.

Já na parada cardíaca por embolia pulmonar, a recomendação é de se realizar a trombólise durante a parada cardíaca. O estudo observacional PEA-PETT com 23 pacientes em parada cardíaca encontrou 20 pacientes vivos após 22 ± 3 meses de seguimento. A dose recomendada é de 50 mg de alteplase seguida de 15 minutos de massagem cardíaca. O *bolus* pode ser repetido uma vez com nova sequência mandatória de massagem cardíaca.

AVALIAÇÃO

A dor torácica é um sintoma de diferentes doenças que podem levar a desfecho adverso grave em minutos, horas ou dias. A avaliação deve ser sequencialmente focada em cada um desses grupos de doenças, confirmando ou excluindo o diagnóstico. A Tabela 1 apresenta o diagnóstico diferencial de dor torácica com destaque para as etiologias ameaçadoras à vida.

Devem ser feitos uma rápida anamnese e exame físico com o objetivo de excluir as causas de risco de óbito. Deve-se questionar as características da dor, em especial dor de intensidade desproporcional ao quadro, irradiação, tempo de instalação (súbito ou não), sintomas associados, associação com esforço, náuseas e vômitos, antecedentes e fatores de risco.

Simultaneamente deve-se realizar o exame físico, em especial inspeção local, característica e simetria de pulsos, medir a pressão arterial nos quatro membros, ausculta pulmonar e cardíaca, testar dor à palpação e pesquisa de sinais focais neurológicos.

O eletrocardiograma deve ser realizado em todo paciente triado com dor torácica ou suspeita de equivalente anginoso em até 2 minutos de sua entrada no DE. Esse exame deve ser visto por um médico e avaliado em até 10 minutos de sua entrada. Os demais exames indicados estão na Tabela 2.

TABELA 1 Diagnóstico diferencial de dor torácica

Sistema	Patologia	Comentários
Cardiovascular	Dissecção de aorta*	Dor intensa, lancinante, irradiação para dorso, pulsos assimétricos, sinais neurológicos focais
	Tromboembolismo pulmonar*	Dor súbita, pleurítica, TVP
	Hipertensão pulmonar	Desequilíbrio da demanda/oferta de O_2, compressão coronária pela artéria pulmonar
Pulmonar	Pneumonia	Dor na projeção do lobo envolvido
	Traqueobronquite	Queimação em linha média
	Pneumotórax espontâneo	Dor súbita + dispneia
	Pneumotórax hipertensivo*	Em geral associado a trauma ou procedimento
	Pleurite	Infecciosa, inflamatória
	Asma	Sibilos, roncos, história prévia
Gastrointestinal	Síndrome péptica	Epigastralgia, associação com alimentação, cafeína
	Úlcera péptica perfurada	Peritonismo
	Refluxo gastroesofágico	Dor retroesternal, associação com alimentação e com decúbito
	Espasmo esofágico	Melhora com nitrato também
	Mallory-Weiss*	Vômitos, hematêmese, melena, dor abdominal
	Rotura esofágica*	Dor retroesternal lancinante, enfisema subcutâneo, alcoolismo, vômitos
	Colecistite	Sinal de Murphy
	Pancreatite	Dor em faixa em abdome superior
Cardíaca	Pericardite	Alterações de ECG, posição antálgica, atrito pericárdico
	Miocardite	História recente de IVAS/GECA, insuficiência cardíaca
	Emergência hipertensiva	Monitorização da pressão arterial
	Espasmo coronariano	Melhora com nitrato, visualização do vasoespasmo no cateterismo coronariano
	Takotsubo	Imagem típica em ecocardiograma
	Taquiarritmia	ECG
	Tamponamento cardíaco*	Dispneia, fadiga, desconforto torácico, edema, choque cardiogênico
	Anemia	Desequilíbrio consumo/oferta; IAM tipo 2
	Estenose aórtica	Sopro típico, idoso
	Síndrome coronariana aguda*	Alterações típicas de ECG, sudorese, náuseas/vômitos, associação com esforço, irradiação da dor
Pele e músculo esquelético	Costocondrite	Dor reprodutível à palpação
	Neuralgia intercostal	Pós-procedimento
	Herpes-zóster	Alterações típicas em pele
	Fratura de costela	Dor localizada, crepitação na palpação
	Doença discal cervical	Dor na movimentação de coluna cervical
Psicogênica	Somatização/conversão	Diagnósticos de exclusão
	Síndrome do pânico	
	Ansiedade	

*Diagnósticos ameaçadores à vida.
ECG: eletrocardiograma; IAM: infarto agudo do miocárdio; IVAS/GECA: infecção de vias aéreas superiores/gastroenterocolite aguda; TVP: trombose venosa profunda.

TABELA 2 Exames iniciais na dor torácica

Exame	Comentário
ECG	Principal exame para avaliação de isquemia coronariana. Tem papel também na sobrecarga de ventrículo direito (suspeita de TEP)
Radiografia de tórax	Mostra pneumotórax, pneumonia, alargamento de mediastino
US à beira do leito	Mostra pneumotórax, pneumonia, derrame pericardico e sinais de tamponamento, função sistólica global
Dímero-D	Veja texto – exame no fluxo de avaliação de TEP e síndrome aórtica
Troponina	Marcador de necrose de cardiomiócito
Hemoglobina	Sangramento, anemia com IAM tipo 2
Hemograma/PCR/ procalcitonina	Avaliação de infecção
Tomografia de tórax	Pneumonia, pneumotórax
Angiotomografia de artéria pulmonar	Pesquisa de embolia pulmonar
Angiotomografia de coronárias	Estratificação não invasiva, em geral bem indicada para risco intermediário/baixo
Angiotomografia de aorta	Avaliação de dissecção de aorta
Ecocardiograma	Avaliação de função sistólica, suspeita de patologia pericárdica e dissecção de aorta
Enzimas canaliculares	Colecistite, coledocopatia
Enzimas pancreáticas	Pancreatite
Endoscopia digestiva alta	Rotura esofágica

ECG: eletrocardiograma; IAM: infarto agudo do miocárdio; PCR: proteína C-reativa; TEP: tromboembolismo pulmonar; US: ultrassom.

Os diagnósticos ameaçadores à vida que devem ser confirmados ou afastados são mencionados agora, seguidos de seções dedicadas a cada diagnóstico.

Para as síndromes aórticas é recomendado o escore de risco de detecção de dissecção de aorta (ADD-RS) em associação com dímero-D. O escore está mais bem explicado no Capítulo "Síndromes aórticas agudas". Em pacientes com escore negativo ou no máximo com um ponto e que têm dímero-D negativo, o diagnóstico pode ser descartado com segurança. A taxa de falso-negativo é de 0,3%. Se síndrome aórtica for a principal suspeita, não se deve iniciar antiagregação ou anticoagulação. Vide seção a seguir para mais informações.

A embolia pulmonar deve ser questionada com alguns dos vários escores de risco existentes, como Wells ou Geneva. Caso venha como baixo risco, a regra PERC permite ainda identificar pacientes que não precisam sequer do dímero-D para descarte do diagnóstico (vide Capítulo "Tromboembolismo pulmonar"). Caso venha como alta probabilidade, a antiagregação já está indicada (mesmo sem confirmação diagnóstica).

Os demais diagnósticos ameaçadores à vida são mais raros, mas devem ser aventados. A rotura esofágica tem incidência de 3 para 1.000.000 e em geral está associada a alcoolismo e em geral (55-75%) o paciente se apresenta com vômitos. A presença de enfisema e ar no mediastino pode ser o fator que ajuda no diagnóstico.

O ultrassom na sala de emergência possibilita o diagnóstico de tamponamento cardíaco. A clássica tríade de Beck composta por hipotensão, turgência jugular e hipofonese de bulhas está presente na minoria dos casos (10-40% dos casos). A simples presença de derrame pericárdico não faz o diagnóstico. É necessário colabamento diástolico do átrio direito e, em casos mais graves, do ventrículo direito. Deve-se proceder imediatamente com a punção de Marfan. Vide Capítulo "Pericardite aguda e tamponamento cardíaco".

Ultrassom, radiografia e exame físico (enfisema subcutâneo, ausculta pulmonar) podem sugerir a presença de pneumotórax. O pneumotórax espontâneo que se torna hipertensivo é raro. Em geral, o pneumotórax hipertensivo está associado a trauma ou em alguns casos a procedimentos como cateterização venosa central. O quadro clínico é composto por taquicardia, hipotensão, turgência jugular e hipóxia, evolução para choque e parada cardíaca. A conduta é a descompressão imediata com tubo e, se não estiver disponível, descompressão com agulha. Vide Capítulo "Pneumotórax não traumático".

SÍNDROME CORONARIANA AGUDA

No registro i*trACS, entre 13.719 pacientes avaliados em DE para síndrome coronariana aguda, 1,5%

tinham angina estável, 8,9% angina instável, 1,2% com IAM sem supra, 2,1% de IAM com supra. Portanto, dentre os diagnósticos graves da dor torácica, o mais prevalente é a síndrome coronariana aguda. Deve-se lembrar que até 47% dos pacientes com síndrome coronariana podem não apresentar dor torácica, e sim os chamados sintomas equivalentes anginosos.

A síndrome coronariana aguda (SCA) constitui um espectro de diagnósticos de menor a maior risco iniciando na angina estável, progredindo por angina instável e IAM sem supradesnivelamento de segmento ST até o IAM com supradesnivelamento do segmento ST. A dor torácica típica é descrita como tendo duração de 10 a 20 minutos, com localização retroesternal ou precordial, irradiação para ombro e face medial do braço esquerdo. A dor pode ser em aperto ou queimação. Além de dor torácica, são equivalentes anginosos dispneia, náuseas e vômitos, sudorese, hipotensão e síncope. Nenhuma combinação ou ausência de sinais e sintomas é capaz de confirmar ou excluir completamente a SCA.

História

A dor classificada como típica identifica SCA em 50% dos casos. Alguns estudos procuraram melhorar a correlação entre os sintomas e o diagnóstico final de infarto agudo do miocárdio. Entre as características que se repetem nos estudos estão: (i) irradiação do dor para o ombro direito ou ambos os ombros, (ii) sudorese observada pelo médico ou enfermagem, (iii) náuseas e vômitos e (iv) associação com esforços.

Os fatores de risco clássicos para coronariopatia são hipertensão, diabetes, dislipidemia, tabagismo e história familiar de coronariopatia precoce. No entanto, o número de fatores de risco tem associação fraca com um episódio de dor no DE, então sua valorização é questionável.

Exame físico

O exame físico tem poucos achados em pacientes com suspeita de SCA sem supra de ST. A ausculta cardíaca pode revelar um sopro sistólico devido à insuficiência mitral isquêmica, que está associada a mau prognóstico. Raramente, um sopro sistólico pode indicar uma complicação mecânica, como ruptura do músculo papilar ou comunicação interventricular. Sinais de insuficiência cardíaca ou instabilidade hemodinâmica ou elétrica exigem diagnóstico e tratamento imediatos.

Eletrocardiograma

O eletrocardiograma (ECG) pode mostrar sinais isquêmicos como alteração do segmento ST e onda T, bloqueio atrioventricular, alterações dinâmicas entre ECGs seriados e alguns padrões específicos de ECG isquêmicos, como Wellens e de Winter. Pacientes com ECG completamente normal possuem baixa possibilidade de SCA, mas não é excluída. Já aqueles pacientes com alterações inespecíficas têm uma possibilidade de 9% de terem uma SCA.

O eletrocardiograma fornece pistas para alterações isquêmicas que sugerem infarto oclusivo ou não oclusivo. A principal alteração que sugere infarto oclusivo é o supradesnivelamento de segmento ST. O segmento ST é o trecho do ECG entre o complexo QRS e a onda T. O ponto J é a deflexão que encerra o complexo QRS e inicia o segmento ST. O desvio de segmento ST é medido no ponto J em relação à linha de base. A linha de base deve ser o segmento entre o final da onda T e a onda P seguinte. O segmento PR não deve ser usado como linha de base, pois pode se encontrar alterado como na pericardite. A definição de infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento é a elevação de 1 mm do ponto J em duas derivações contíguas. São derivações contíguas DII, DIII e aVF (parede inferior); V1, V2, V3, V4, V5 e V6 sequencialmente (parede anterior) e DI e aVL (parede lateral alta). As derivações V2 e V3 são exceção, pois é necessário 1,5 mm em mulheres, 2 mm em homens acima de 40 anos e 2,5 mm em homens abaixo de 40 anos. Se as derivações de V7 a V9 forem utilizadas na suspeita de infarto de parede posterior, 0,5 mm é suficiente. Outros padrões que sugerem infarto oclusivo são: de Winter (nas derivações de V1 a V6, um infra ST, segmento ST ascendente, onda T alta, larga e simétrica nas derivações anteriores) e os critérios modificados de Sgarbossa na presença de bloqueio de ramo esquerdo.

No infarto sem supra (não oclusivo) ou angina instável, a isquemia leve pode se manifestar como ondas T altas e apiculadas e é conhecida como isquemia subendocárdica. A alteração é indistinguível de hipercalemia moderada. A evolução da isquemia leva a ondas T negativas e simétricas, denominadas isquemia subepicárdica. Essa alteração é bastante inespecífica, mas a alteração dinâmica apoia a etio-

logia isquêmica. Finalmente, o grau maior de isquemia leva a infradesnivelamento de segmento ST, denominado lesão subendocárdica. Essa alteração também pode ser vista na sobrecarga ventricular esquerda e com o uso de digitálico.

Biomarcadores de isquemia cardíaca

Os principais marcadores cardíacos de necrose são as troponinas I e T. Encontra-se um valor de 2-6 ng/L de troponina T em pessoas normais. Justamente, uma das características da troponina T de alta sensibilidade é a detecção de troponina em 50% de pessoas normais (a outra característica é o coeficiente de variação < 10% no limite de referência superior). Após a necrose de cardiomiócito, começa a detecção de troponina sérica em 2 horas. Os valores de troponina atingem valor máximo após 24 a 48 horas do infarto e voltam a valores basais após 5 a 14 dias.

A troponina identifica o infarto agudo do miocárdio quando existe uma curva com elevação e descendente de seu valor. No caso de locais que dispõem apenas da troponina convencional, a dosagem deve ser feita na chegada do paciente e após 3 horas. A Figura 1 mostra a interpretação do resultado. Caso o serviço disponha de troponina de alta sensibilidade, o fluxo pode ser realizado com dosagem de troponina na chegada do paciente e após uma hora, conforme mostrado na Figura 2. Atenção, pois o tempo mínimo para detecção de troponina no sangue periférico após o início dos sintomas é de duas horas. Caso o paciente se apresente muito precocemente após o início dos sinto-

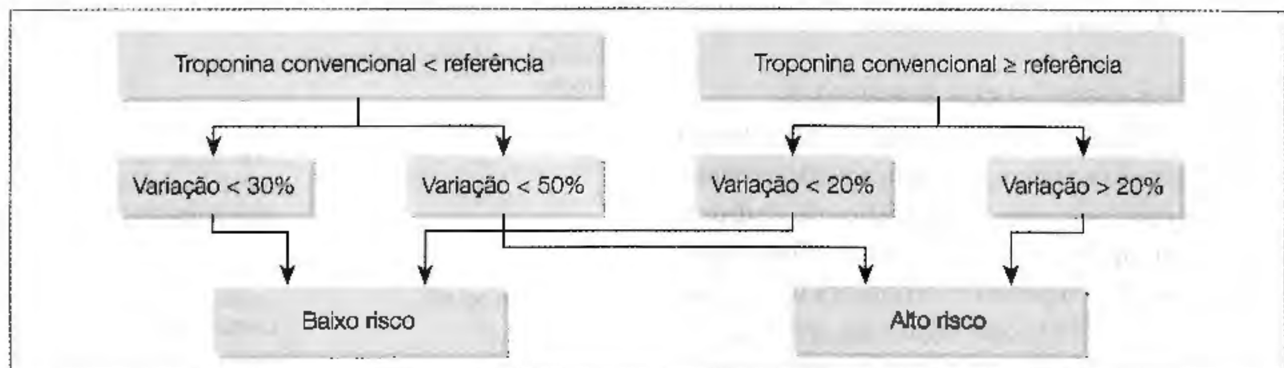
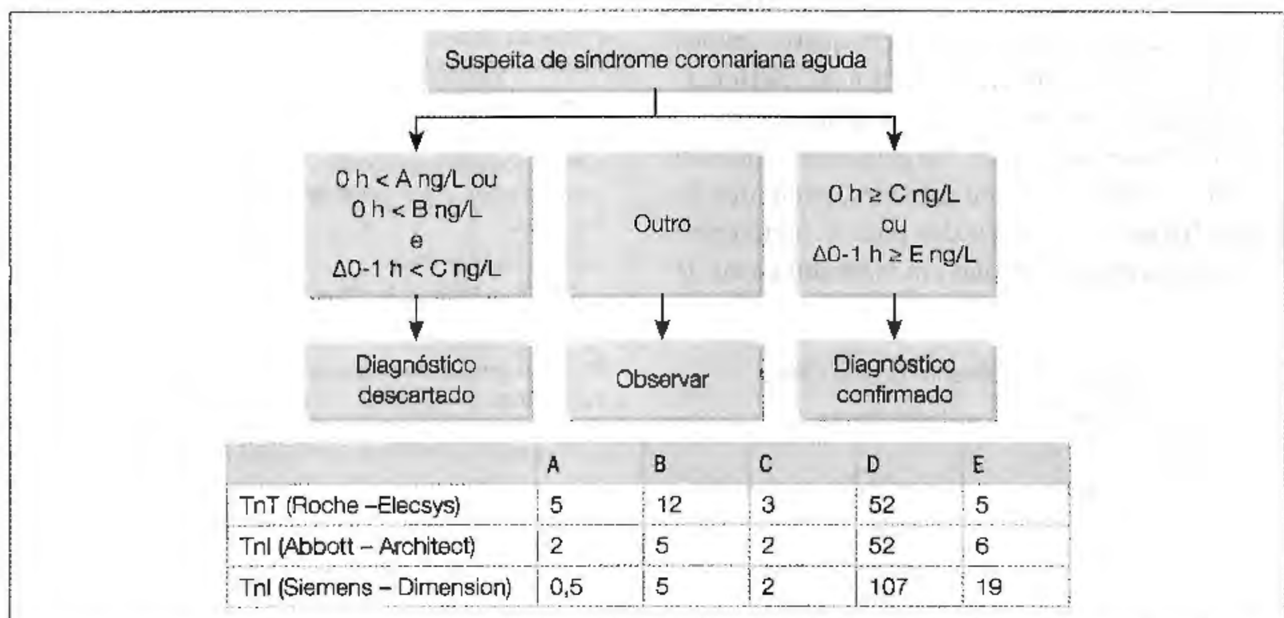


FIGURA 1 Fluxograma para estratificação de síndrome coronariana aguda usando troponina convencional e utilizando o valor de referência do exame de troponina de cada serviço. Variação se refere à relação entre a segunda dosagem de troponina de 3 horas e a dosagem inicial.



	A	B	C	D	E
TnT (Roche –Elecsys)	5	12	3	52	5
TnI (Abbott – Architect)	2	5	2	52	6
TnI (Siemens – Dimension)	0,5	5	2	107	19

FIGURA 2 Fluxograma para estratificação de síndrome coronariana aguda (SCA) usando troponina de alta sensibilidade. A variação se refere à diferença entre a segunda dosagem de troponina de 1 hora e a dosagem inicial.

mas, recomendamos postergar a segunda dosagem até completar duas horas do início dos sintomas. A Tabela 3 mostra diagnóstico diferencial de troponinas elevadas. Conforme será discutido no Capítulo "Síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST", existem indicações de cateterismo emergencial independente do resultado da troponina. Então, a realização de qualquer desses fluxos não deve interferir na indicação de cateterismo emergencial.

Finalmente, a interpretação da troponina deve ser feita sabendo que (i) angina instável não provoca morte de cardiomiócitos e, portanto, não altera o resultado de troponina e que (ii) condições como insuficiência renal, insuficiência cardíaca, sepse, miocardite e outras (Tabela 4) podem provocar aumento basal de troponina sem que haja elevação de valores ou diminuição.

Protocolos diagnósticos acelerados

Alguns escores de risco foram criados e validados em outros países e permitem a identificação de pacientes de baixo risco nos quais o diagnóstico de síndrome coronariana aguda pode ser descartado. Todos apresentam bom desempenho e identificam uma população que pode ter alta com segurança, apresentando taxa de eventos adversos muito baixa em 30 dias.

T-MACS

O escore de risco T-MACS (*Troponin only – Manchester Acute Coronary Syndrome*) estratifica os pacientes com suspeita de SCA em quatro grupos de risco com base em critérios clínicos, eletrocardiográficos e com um exame laboratorial, a troponina de alta sensibilidade. No grupo de validação do estudo que descreveu o escore, pacientes de muito baixo risco (40,4% dos pacientes) tiveram IAM nos primeiros 30 dias em 0,3% dos casos. Já

TABELA 3 Causas de aumento de troponina

▪ Infarto agudo do miocárdio	▪ Taquiarritmias
▪ Insuficiência cardíaca	▪ Emergências hipertensivas
▪ Sepse	▪ Choque
▪ Miocardite	▪ Cardiomiopatia de Takotsubo
▪ Dissecção de aorta	▪ Embolia pulmonar
▪ Doença renal	▪ Grandes queimados
▪ Espasmo de coronária	▪ Evento neurológico agudo

TABELA 4 Outras causas de elevação de troponina

Causa	Comentário
Insuficiência renal aguda	Eliminação renal prejudicada (troponina T se eleva mais que troponina I)
Trauma cardíaco direto	Dano ao miocárdio
Esforço físico extenuante	Distensão de ventrículos, liberação de troponina solúvel
Insuficiência cardíaca	Distensão de ventrículos e lesão celular
Edema pulmonar agudo	Distensão de ventrículo direito
Hemorragia subaracnóidea	
Acidente vascular cerebral isquêmico	
Dissecção de aorta	Dissecção de coronária
Tromboembolismo pulmonar	
Doença pulmonar obstrutiva crônica	
Paciente crítico	Desequilíbrio entre demanda e oferta de oxigênio; toxicidade por citocina/endotoxina
Institucionalizado/idoso frágil	
Pericardite aguda	Lesão direta de cardiomiócitos
Miocardite	Lesão direta de cardiomiócitos
Taquicardia	
Taquicardia supraventricular	
Taquicardia ventricular	
Fibrilação atrial com alta resposta ventricular	
Múltiplas tentativas de cardioversão/desfibrilação (uma única não é associada com elevação significativa de troponina)	Dano miocárdico direto
Anticorpos heterófilos (específicos para cada ensaio)	
Fator reumatoide	
Pós-intervenção coronariana percutânea	Oclusão de ramo lateral, dissecção de coronária, isquemia transitória, microembolismo
Quimioterapia	Toxicidade direta em cardiomiócitos
Cardiopatias infiltrativas (amiloidose)	Compressão de cardiomiócitos
Rabdomiólise	Reatividade cruzada entre isoformas musculares de troponina com a cardíaca

nos grupos intermediários avaliados como de baixo (26,2% dos pacientes) e moderado risco (28,6% dos pacientes), evoluíram com IAM 3,7% e 22,2% em 30 dias. Pacientes de alto risco (4,7% dos pacientes) evoluíram com IAM em 91,3% dos casos. O benefício do escore T-MACS se mostra em especial nos grupos de alto risco e de risco muito baixo (45,1% do total de pacientes) que puderam ter uma definição rápida de conduta. O T-MACS pode ser calculado por aplicativo ou no site mdcalc.com (http://bit.ly/T-MACS).

Heart

O escore Heart foi desenvolvido com características clínicas escolhidas por plausibilidade biológica e que seriam fáceis de lembrar. Revelou-se como um ótimo instrumento para estratificação de risco. Em um artigo, os pacientes foram randomizados para estratificação pelo escore Heart em comparação à avaliação convencional. No grupo escore Heart, 39,7% dos pacientes tiveram alta precoce. No grupo convencional, 18,4% dos pacientes tiveram alta precoce. Nenhum dos pacientes que tiveram alta precoce evoluíram com evento adverso grave até 30 dias após o evento inicial. Ver a Tabela 5 para cálculo.

EDACS

O escore EDACS (*Emergency Department Assessment of Chest pain Score*) foi desenvolvido com características clínicas identificadas por regressão logística em pacientes com suspeita de SCA com eletrocardiograma e marcadores cardíacos normais. Em coortes de derivação e validação esse escore identificou 42,2% e 51,3% como grupo de baixo risco, respectivamente. Desses pacientes, 0,3% e 0 pacientes evoluíram para EAG em 30 dias, respectivamente. Ver a Tabela 5 para cálculo.

TIMI NSTEMI

Como o nome diz, o escore TIMI NSTEMI foi descrito para estratificar o risco de pacientes com diagnóstico já definido de IAM sem supradesnivelamento de segmento ST. No entanto, se revela surpreendentemente útil nesse contexto. Esse escore utiliza variáveis clínicas, alterações eletrocardiográficas e dosagem de marcadores de necrose cardíaca. Um escore TIMI zero na presença de ECG não isquêmico e valores de troponina I de alta sensibilidade menores que 26,2 ng/L identificou 38,6 a 41,5% dos pacientes nos estudos ADAPT e APACE, respectivamente. Deses pacientes, 0,8% e 0,6% evoluíram para evento adverso grave, respectivamente. Ver a Tabela 5 para cálculo.

Por um lado, descarte precoce do diagnóstico de SCA é razoável para pacientes com baixo risco em escores clínicos (TIMI 0 ou 1, EDACS abaixo de 15 pontos, T-MACS abaixo de 5% ou HEART entre 0 e 3) e baixo risco na curva de troponina.* Por outro lado, pacientes de alto risco devem ser internados para estratificação invasiva.

Os demais pacientes que são de risco intermediário devem ser observados por mais tempo no DE, seriando eletrocardiograma, troponina e observando sintomas. Pacientes em observação prolongada sem curva de troponina, sem alteração de ECG e sem recorrência de sintomas podem ter descartado o diagnóstico de SCA. Uma opção para esse grupo de pacientes é a realização de teste de esforço, cintilografia miocárdica e angiotomografia de coronárias.

O teste de esforço para pacientes no departamento de emergência (DE) é um exame atualmente pouco utilizado, mas viável. Estudos prévios em pacientes com dor torácica de baixo risco (5% de incidência de DAC), submetidos a teste ergométrico após marcadores seriados negativos e 9 horas de monitorização eletrocardiográfica no DE, mostraram que o teste de estresse teve um valor preditivo negativo de 98,7%, o diagnóstico de SCA ou evento cardíaco em 30 dias. A seleção adequada do paciente é vital. As diretrizes atuais sobre o teste de exercício afirmam que ele pode ser realizado quando os pacientes estão livres de sintomas isquêmicos ativos ou de insuficiência cardíaca por um período mínimo de 8 a 12 horas.

O teste de estresse imediato pode ser seguro e custo-efetivo em pacientes com dor torácica considerada possivelmente de origem cardíaca, mas com baixa suspeita de SCA. Para determinação da segurança e valor do teste de exercício imediato no DE, estudos prévios foram capazes de identificar pacientes de baixo risco que foram submetidos a testes de exercício imediato, sem efeitos adversos.

---

* Existe uma ressalva da aplicação desses protocolos de alta precoce de síndrome coronariana aguda. Os pacientes tinham recomendação de procurar seu cardiologista precocemente após a alta do DE, conduta que pode apresentar dificuldade no serviço público no Brasil.

TABELA 5 Escores de risco utilizados na síndrome coronariana aguda (SCA). Baixo risco é definido no escore TIMI-NSTEMI como 0 ou 1 ponto, no escore Heart como 0, 1 ou 2 pontos, no EDACS abaixo de 15 pontos

Escore TIMI-NSTEMI		
Fator		Pontos
65 anos de idade ou mais		1
Pelo menos 3 fatores de risco para DAC		1
Estenose coronariana de pelo menos 50% conhecida		1
Recorrência da dor nas últimas 24 horas		1
Uso de aspirina nos últimos 7 dias		1
Desvio de segmento ST na apresentação		1
Elevação de marcadores cardíacos		1
Escore Heart		
Fator	Característica	Pontos
História	Altamente suspeita de SCA	2
	Moderadamente suspeita de SCA	1
	Baixa suspeita de SCA	0
ECG	Depressão do segmento ST	2
	Alteração de repolarização inespecífica	1
	Normal	0
Idade (*age*)	≥ 65 anos	2
	45-65 anos	1
	< 45 anos	0
Fatores de risco	≥ 3 fatores de risco ou história de aterosclerose	2
	1 ou 2 fatores de risco	1
	Nenhum fator de risco	0
Troponina	≥ 2 vezes o limite da normalidade	2
	1-2 vezes o limite da normalidade	1
	≤ ao limite da normalidade	0
Escore EDACS		
Fator		Pontos
Idade	≥ 18 e < 45	2
	≥ 46 e < 51	4
	≥ 51 e < 56	6
	≥ 56 e < 61	8
	≥ 61 e < 66	10
	≥ 66 e < 71	12
	≥ 71 e < 76	14
	≥ 76 e < 81	16
	≥ 81 e < 86	18
	≥ 86	20
Sexo	Masculino	6
Coronariopatia conhecida ou ≥ 3 fatores de risco		4
Sintomas	Sudorese	3
	Irradiação para ombro ou braço	5
	Piora da dor com inspiração	–4
	Dor reprodutível à palpação	–6

DAC: doença arteral coronariana; ECG: eletrocardiograma.

Os resultados negativos do teste de exercício foram encontrados em 64% dos pacientes, e todos receberam alta do DE. A taxa de diagnóstico de DAC ou evento cardíaco no prazo de 30 dias foi de 29% para o grupo de estresse positivo, 13% para o grupo de não diagnósticos e 0,3% para o grupo de estresse negativo. Nesse grupo de baixo risco de pacientes com dor torácica com disfunção erétil, o seguimento de 30 dias não revelou mortalidade em nenhum dos três grupos. O exame obviamente não deve ser realizado em pacientes que tiveram dor em repouso ou na fase aguda do IAM.

A cintilografia miocárdica pode ser útil na detecção de SCA e no risco de eventos cardíacos em pacientes no pronto-socorro com dor torácica atípica, ECG não diagnósticos e risco baixo a moderado de IAM. Vários estudos encontraram uma incidência relativamente alta de eventos cardíacos, presença de IAM e necessidade de revascularização em pacientes com exame nuclear positivo. A probabilidade de um evento cardíaco é dez vezes maior em pacientes com exames anormais do que em pacientes com um exame normal. A incidência de eventos cardíacos com um exame normal é menor que 1% para o período de 30 dias após o estudo do índice. A cintilografia miocárdica, se disponível, pode reduzir o número de pacientes admitidos no pronto-socorro com dor torácica que, em última análise, são determinados a não ter SCA, sem reduzir internações apropriadas para pacientes com SCA.

No caso de angiotomografia de coronárias, tomar as precauções necessárias para um exame com infusão de contraste. O exame é mais bem indicado em pacientes com risco baixo a intermediário. A

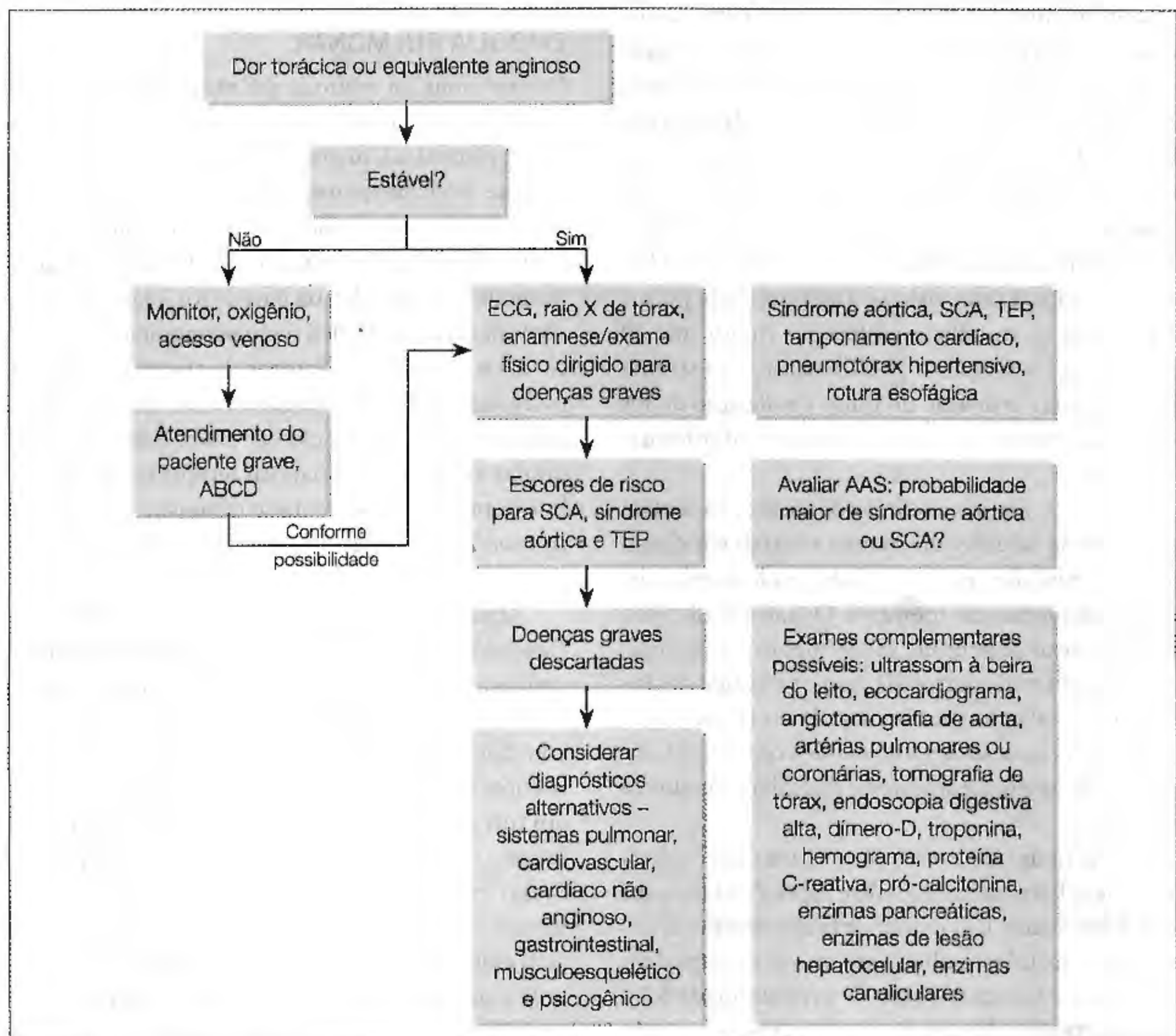


FIGURA 3 Fluxograma do atendimento da dor torácica ou equivalente anginoso.
ECG: eletrocardiograma; SCA: síndrome coronariana aguda; TEP: tromboembolismo pulmonar.

presença de calcificação coronariana importante e de *stents* prejudica a avaliação luminal e compromete a interpretação do exame. Além disso, para melhor qualidade do exame a frequência cardíaca do paciente deve estar em torno de 60 bpm. O paciente deve receber metoprolol 25-50 mg via oral se não houver contraindicação.

Após consideração de todos os diagnósticos ameaçadores à vida, deve-se avaliar ainda outras causas alternativas (Tabela 1) que indicam internação. Por exemplo, quadros inflamatórios de vesícula biliar e pâncreas podem simular uma síndrome coronariana aguda. A Tabela 1 lista os diagnósticos alternativos. Ver a seguir para uma breve explanação sobre o diagnóstico diferencial e consulte os capítulos específicos para mais detalhes.

SÍNDROMES AÓRTICAS AGUDAS

O sintoma principal da dissecção de aorta é a dor torácica. Normalmente a dor irradia para a região posterior e o abdome, tem início súbito, de grande intensidade, com intensidade máxima desde o seu início e de caráter lancinante ou em pontada e frequentemente descrita com "sensação de rasgão" com irradiação para região dorsal. Além disso, o paciente apresenta pressão arterial (PA) elevada. Um achado comum ao exame físico é a assimetria de pulsos e PA entre os membros (diferença maior que 20 mmHg na PA sistêmica [PAS]), sendo de extrema importância a palpação do pulso e a aferição da PA nos quatro membros em pacientes com dor torácica no DE.

Os sintomas secundários da dissecção aórtica resultam de oclusões dos ramos arteriais e incluem acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio ou isquemia do membro. Os fatores de risco incluem sexo masculino, idade superior a 50 anos, hipertensão mal controlada, uso de cocaína ou anfetamina, valva aórtica bicúspide ou troca valvar aórtica prévia, desordens do tecido conjuntivo (síndrome de Marfan e síndrome de Ehlers-Danlos) e gestação.

Os achados do exame físico para dissecção da aorta têm baixa sensibilidade e especificidade para seu diagnóstico. Um déficit de pulso unilateral das artérias carótidas, radiais ou femorais é sugestivo de dissecção aórtica (razão de probabilidade 5,7). Os déficits neurológicos focais são raros, ocorrendo em apenas 17% dos pacientes com dissecção aórtica, mas a combinação de dor torácica e déficit neurológico focal aumentam muito a probabilidade de dissecção aórtica. Enquanto uma radiografia de tórax completamente normal diminui a probabilidade de a dissecção aórtica estar presente, ela não exclui a dissecção. Um dímero-D negativo diminui a probabilidade de dissecção aórtica (detectando a coagulação/desmarcação esperada), mas também não pode excluir a doença. As alterações no ECG são comuns entre os pacientes com dissecção aórtica, com até 40% a 50% apresentando alterações do segmento ST ou da onda T. A troponina habitualmente não está elevada, exceto quando a dissecção compromete a saída das coronárias e sua elevação está associada ao aumento da mortalidade. Se houver suspeita de dissecção aórtica, outros exames como ecocardiograma transesofágico e angiotomografia podem ser indicados (vide Capítulo "Síndromes aórticas agudas").

EMBOLIA PULMONAR

Os sintomas de embolia pulmonar incluem dor torácica súbita (pode piorar com inspiração, chamada pleurítica), dispneia, hipoxemia, síncope ou choque. Pode haver tosse associada ou hemoptise. Os pacientes com embolia pulmonar podem apresentar febre e edema ou dor nas pernas, e alguns pacientes relatam dor na parede torácica. Achados comuns no exame físico incluem taquipneia, taquicardia e hipoxemia. Fatores de risco de embolia pulmonar incluem cirurgia recente, trauma, imobilidade prolongada, câncer ativo, estrógenos de pílulas anticoncepcionais ou terapia de reposição hormonal principalmente se tabagismo associado, trombofilias ou história de embolia pulmonar prévia ou trombose.

Auxílios de decisão clínica, como Wells e *Revised Geneva Scores*, podem arriscar estratificar pacientes com possível embolia pulmonar. Os critérios para descartar a embolia pulmonar o fazem em pacientes com baixa probabilidade pré-teste sem testes diagnósticos adicionais. Um exame de dímero-D normal, em um paciente hemodinamicamente estável de baixo a intermediário, torna a embolia pulmonar muito improvável. Em pacientes de alto risco, um dímero-D negativo tem valor limitado. Em pacientes com embolia pulmonar, troponina cardíaca elevada indica disfunção ventricular e identifica pacientes com alto risco de morte e complicações.

Na embolia pulmonar, os achados eletrocardiográficos são inespecíficos, sendo o achado mais

comum a taquicardia sinusal. As radiografias de tórax geralmente são normais, mas em casos raros podem mostrar sinais de infarto pulmonar. A angiotomografia é usualmente o exame de escolha. Maiores detalhes podem ser verificados no Capítulo "Tromboembolismo pulmonar".

PERICARDITE AGUDA

O sintoma mais comum da pericardite aguda é dor torácica, que ocorre em mais de 90% dos casos, sendo em geral aguda, severa e constante, com localização subesternal. A dor pode irradiar para o dorso, pescoço ou ombros; piora deitado e por inspiração; e alivia sentando-se e inclinando-se para a frente. A irradiação da dor para membro superior esquerdo não é incomum, mas o local mais característico é irradiação para região do trapézio, o que é um sintoma altamente específico para a pericardite. Algumas características merecem destaque:

- Dor aliviada com a inclinação do corpo para a frente e agravada pela posição de decúbito.
- Os pacientes podem apresentar associadamente dispneia, febre ou taquicardia desproporcional a temperatura corporal; também são descritos soluços.
- O exame físico em pacientes com complicações pode ser normal, mas o atrito pericárdico está muitas vezes presente, geralmente na borda esternal inferior esquerda e mais bem auscultado com a inclinação do paciente para a frente. O atrito é dinâmico e pode desaparecer e reaparecer.
- As bulhas cardíacas podem ser abafadas.
- Em até 15% dos casos os pacientes podem apresentar complicações; nesses casos podemos ter:
  - Pulso arterial paradoxal (diminuição > 10 mmHg na pressão arterial sistólica durante a inspiração).
  - Sinal de Kussmaul (distensão da veia do pescoço na inspiração).
  - Distensão venosa jugular.

Os achados clássicos do ECG são elevação difusa do segmento ST com infradesnivelamento do intervalo PR.

PNEUMONIA

A pneumonia pode causar dor torácica geralmente descrita como aguda, pleurítica e associada com febre, tosse, produção de expectoração e, possivelmente, hipoxemia. A ausculta pode revelar sons respiratórios diminuídos, estertores crepitantes ou sons respiratórios brônquicos nas áreas de consolidação afetadas. Uma radiografia de tórax geralmente confirma o diagnóstico.

PNEUMOTÓRAX ESPONTÂNEO

Os principais sintomas do pneumotórax espontâneo são dor torácica pleurítica de início súbito, aguda, com dispneia. Os fatores de risco para pneumotórax espontâneo incluem tabagismo e doenças pulmonares crônicas, como asma e doença pulmonar obstrutiva crônica. Aproximadamente 1% a 3% dos pacientes com pneumotórax espontâneo evoluem para pneumotórax hipertensivo. A ausculta pode revelar sons respiratórios diminuídos e hiper-ressonância à percussão no lado ipsilateral. A taquicardia sinusal é o achado mais comum no exame físico e enfisema subcutâneo pode estar presente. Outros achados clássicos ao exame físico, como murmúrio vesicular diminuído, hipertimpanismo à percussão e ausência de frêmito toracovocal são dependentes da extensão do pneumotórax e não costumam estar presentes em pneumotórax pequenos. No pneumotórax traumático, o valor preditivo positivo da ausência de murmúrio vesicular ipsilateral é de 86% a 97% para o diagnóstico. Deve-se lembrar que os achados do exame físico de um pneumotórax simples são inconstantes e não podem ser usados para excluir a presença, com o diagnóstico feito por radiografia de tórax.

PATOLOGIAS ESOFÁGICAS E GASTRODUODENAIS

Os pacientes com ruptura esofágica apresentam uma história de dor torácica subesternal de início súbito e acentuada após um forte vômito. Os pacientes com ruptura esofágica geralmente estão taquicárdicos, febris, dispneicos ou diaforéticos. O exame físico pode revelar crepitação no pescoço ou no tórax por enfisema subcutâneo. O chamado sinal de Hamman, com crepitação audível que varia com o batimento cardíaco na ausculta do precórdio, é um achado raro associado ao pneumomediastino. A radiografia de tórax pode demonstrar um derrame pleural (mais comum à esquerda do que direita), pneumotórax, pneumomediastino, pneumoperitônio ou ar subcutâneo, embora a radiografia normal não possa excluir a ruptura esofágica.

O espasmo esofágico é frequentemente associado à doença do refluxo e é caracterizado por um início súbito de dor torácica subesternal apertada.

A dor é frequentemente precipitada pelo consumo de líquidos quentes ou frios ou um grande bolo alimentar e pode ser aliviada pela nitroglicerina.

Os pacientes com quadros dispépticos, seja de etiologia esofágica ou gastroduodenal, apresentam dor epigástrica ou retroesternal, em geral em queimação podendo ser associada com náuseas, vômitos, regurgitação alimentar com alívio com uso de antiácidos ou bloqueadores de bomba de prótons ou de receptores histamínicos H_2 e podem piorar com o decúbito. A úlcera péptica é classicamente descrita como uma dor pós-prandial na região epigástrica. Os pacientes geralmente descrevem o despertar do sono pelo desconforto. A dor da úlcera duodenal pode ser aliviada após a ingestão de alimentos, enquanto a dor da úlcera gástrica é frequentemente exacerbada pela ingestão de alimentos. Infelizmente distúrbios gastrointestinais muitas vezes não podem ser diferenciados de forma confiável da síndrome coronariana aguda apenas por história e exame físico.

A pancreatite aguda e a doença biliar geralmente se apresentam com o quadrante superior direito ou dor e sensibilidade epigástrica imitando quadro de angina de parede inferior.

PATOLOGIAS SUPERFICIAIS

A dor musculoesquelética da parede torácica é caracterizada por dor aguda, altamente localizada e relacionada com a posição. A dor deve ser completamente reprodutível por palpação leve a moderada ou por movimentos específicos e pode ser aumentada por inspiração ou tosse. No entanto, a sensibilidade da parede torácica também é relatada por alguns pacientes com síndrome coronariana aguda e embolia pulmonar. A costocondrite (síndrome de Tietze) é uma inflamação das cartilagens costais ou suas articulações esternais e causa dor torácica que é usualmente aguda e frequentemente aumenta com as inspirações. Finalmente, o herpes-zóster que acomete dermátomos precordiais pode simular a dor torácica. O exame da pele é importante para fazer esse diagnóstico diferencial, mas em alguns casos pode não ajudar. A dor pré-erupção pode preceder as lesões cutâneas em vários dias, dificultando o diagnóstico. Raramente não há aparecimento algum de lesões de pele no quadro conhecido como *zoster sine herpete*. Nesses casos pode ajudar na elucidação a presença de disestesia, prurido e delimitação dos sintomas em dermátomo.

DOR PSICOGÊNICA

As causas psicogênicas de dor torácica incluem o transtorno de pânico, que é caracterizado por períodos recorrentes, inesperados de sensação de medo ou desconforto intenso com pelo menos quatro dos seguintes sintomas: dor torácica, dispneia, palpitações, diaforese, náusea, tremores, asfixia, tontura, medo de perder controle ou morte, parestesia, calafrios ou ondas de calor. Em um estudo, 25% dos pacientes no DE com dor torácica preencheram os critérios diagnósticos para transtorno do pânico. Por outro lado, 9% dos pacientes identificados como tendo transtorno do pânico foram diagnosticados com síndrome coronariana aguda na alta hospitalar. Isso significa que o transtorno de pânico é, na melhor das hipóteses, um diagnóstico de exclusão ou um diagnóstico que pode frequentemente ser associado com síndrome coronariana aguda. Deve-se ter cuidado em realizar o diagnóstico de transtorno de pânico em um paciente com dor torácica no DE até uma melhor estratificação de risco, em geral com exames complementares.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Ganiats TG, Holmes DR, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. Journal of the American College of Cardiology. Dec 2014;64(24):e139-e228.
2. Body R, Carley S, Wibberley C, et al. The value of symptoms and signs in the emergent diagnosis of acute coronary syndromes. Resuscitation. 2010;81(3):281.
3. Body R, Carlton E, Sperrin M, et al. Troponin-only Manchester Acute Coronary Syndromes (T-MACS) decision aid: single biomarker re-derivation and external validation in three cohorts. Emerg Med J. Published Online First: 26 August 2016.
4. Korff S, Katus HA, Giannitsis E. Differential diagnosis of elevated troponins. Heart. 2006 Jul;92(7):987-93.
5. Kumar A, Cannon CP. Acute coronary syndromes: diagnosis and management, part I. Mayo Clin Proc. 2009 Oct;84(10):917-38.
6. Mahler S. Chest pain. In: Tintinalli JE. Tintinalli emergency medicine. McGraw-Hill; 2016.
7. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al., ESC Scientific Document Group; 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. Jan. 2016;37(3):267-315.

24

Síncope

Rodrigo Antonio Brandão Neto
Julio Flávio Meirelles Marchini

Pontos importantes

- A síncope é definida como uma perda transitória da consciência e do tônus postural com recuperação rápida e espontânea sem intervenção médica. O seu mecanismo presumível é uma diminuição da perfusão cerebral em ambos os córtex cerebrais ou no sistema reticular.
- Para ocorrer a síncope são usualmente necessários cerca de 10 segundos de interrupção completa do fluxo sanguíneo ou de entrega de nutrientes tanto para córtex cerebral quanto para o sistema de ativação reticular do tronco encefálico ou uma redução da perfusão cerebral em 35% a 50%.
- As síncopes podem ser divididas em traumáticas e não traumáticas. As principais causas de síncope identificadas no Framingham Heart Study incluíram síncope vasovagal, causas cardíacas e hipotensão ortostática.
- O diagnóstico de síncope é clínico, com uma avaliação cuidadosa da apresentação e do uso selecionado de testes de diagnóstico. Deve-se obter um eletrocardiograma de 12 derivações em todos os pacientes e outros exames dependem das circunstâncias clínicas do paciente.
- O tratamento deve ser orientado pelo diagnóstico. Condições como síncope vasovagal raramente necessitam iniciar tratamento específico no departamento de emergência. Por outro lado, síncopes de causa cardíaca precisam realizar seu tratamento antes da alta hospitalar.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

A síncope é definida como uma perda da consciência e do tônus postural transitória com recuperação rápida e espontânea sem intervenção médica. O seu mecanismo presumível é uma diminuição da perfusão cerebral em ambos os córtex cerebrais ou no sistema reticular.

A síncope representa cerca de 1% a 3% das visitas ao departamento de emergência (DE) por ano e 2 a 6% das internações hospitalares nos EUA, usualmente sendo um evento autolimitado. No estudo Framingham Heart Study, 7.814 pacientes foram seguidos por 17 anos e 10,5% relataram síncope. Outro estudo demonstrou que o risco durante a vida de apresentar um episódio de síncope é de 19%.

Episódio de síncope no ano anterior é o melhor preditor de recorrência. A pré-síncope é um episódio semelhante à síncope, mas em que não ocorre perda de consciência.

FISIOPATOLOGIA

Todas as etiologias de síncope têm um mesmo caminho final, que é a disfunção transitória de ambos os hemisférios cerebrais ou de tronco cerebral. A diminuição de fluxo pode ser regional (vasoconstrição) ou sistêmica (hipotensão). Para ocorrer a síncope são geralmente necessários cerca de 10 segundos de interrupção completa do fluxo sanguíneo ou de entrega de nutrientes tanto para o córtex cerebral quanto para o sistema de ativação reticular do tronco encefálico ou uma redução da perfusão cerebral em 35% a 50%. Apesar desse limiar de 10 segundos para ocorrência da síncope, já foi demonstrado que interrupção de fluxo cerebral tão curta como 6 segundos pode estar associada a perda transitória de consciência, já estudos utilizando *tilt-test* mostram que quedas maiores que 60 mmHg de pressão arterial sistólica também podem ser associadas a síncope. Causas dessa queda de pressão arterial incluem dimi-

nuição da resistência vascular periférica, como pode acontecer em disfunções autonômicas que representam as chamadas síncopes vasodepressoras, ou por diminuição de frequência cardíaca como nas síncopes denominadas cardioinibitórias e ainda as síncopes mistas apresentando componentes tanto vasodepressores como cardioinibitórios.

Dependendo da etiologia da síncope, podemos ter diferentes mecanismos fisiopatológicos, que incluem:

- Síncopes reflexas ou neuralmente mediadas: podem estar participando vias simpaticomiméticas ou parassimpáticas com vasodilatação ou bradicardia como resposta a diferentes estímulos ou gatilhos. A síncope vasovagal pode ser desencadeada por emoção ou ortostatismo. Dentro desse mecanismo pode ainda haver as síncopes situacionais, que podem ocorrer por esses reflexos associados a situações como micção, tosse, atividade física ou defecção.
- Síncope por hipersensibilidade do seio carotídeo: ocorre por manipulação mecânica dos seios carotídeos. Em última análise, também tem um mecanismo de mediação neural.
- Síncope por hipotensão ortostática: ao contrário das síncopes neuralmente mediadas, a atividade eferente simpática é cronicamente prejudicada, de modo que a vasoconstrição é deficiente, ocorrendo diminuição de pressão arterial com a posição ortostática.
- Síncope por causas cardíacas: pode ocorrer por múltiplos mecanismos, o principal deles arritmias, com comprometimento hemodinâmico e diminuição da perfusão cerebral. As doenças estruturais cardíacas, como estenose aórtica grave, também podem cursar com síncope devido à incapacidade do coração de aumentar seu débito cardíaco em situações específicas.

CLASSIFICAÇÃO E ETIOLOGIAS

As síncopes podem ser divididas primeiramente em traumáticas e não traumáticas. O trauma craniano com concussão cerebral usualmente leva a perda de consciência. Nesse caso, o motivo do episódio sincopal é claro, sem deixar margens a dúvidas diagnósticas.

As etiologias da síncope não associada a trauma são diversas. As principais causas de síncope identificadas no *Framingham Heart Study* incluíram síncope vasovagal, causas cardíacas e hipotensão ortostática. As principais causas de perda de consciência e suas características são sumarizadas nas Tabelas 1 e 2.

A prevalência das diferentes causas de síncope é variável de acordo com a faixa etária do paciente. Em pacientes com menos de 40 anos de idade, cau-

TABELA 1 Causas de perda de consciência

Termo	Comentários
Perda de consciência não síncope	Convulsão, trauma craniano, migrânea, acidente isquêmico transitório e condições metabólicas como intoxicação por álcool ou drogas, hipoglicemia, coma diabético, hipercapnia e hipóxia
Intolerância ortostática	Cabeça aérea, palpitações, tremor, fraqueza, visão turva, intolerância ao exercício e fadiga associada a ortostase Pode estar associada a taquicardia, hipotensão ou síncope Hipovolemia, sangramento gastrointestinal, gravidez ectópica, disautonomia, medicações, descondicionamento e insolação são etiologias possíveis
Síncope cardíaca	Em geral, não é precedida por sintomas Causada por arritmia, disfunção de VE, doença valvar, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva, tamponamento, roubo de subclávia, estenose carotídea, insuficiência vertebrobasilar ou dissecção de aorta
Síncope vasovagal	Precedida por sudorese, calor, náusea e palidez Provocada por estresse emocional ou dor
Síndrome do seio carotídeo	Pausa cardíaca ≥ 3 s ou queda da pressão arterial sistólica ≥ 50 mmHg com estímulo do seio carotídeo
Síncope situacional	Associada a tosse, riso, deglutição, micção ou defecação
Pseudossíncope psicogênica	Aparente perda de consciência na ausência de causas metabólicas, neurológicas, reflexas ou cardíacas

VE: ventrículo esquerdo.

TABELA 2 Causas mais prevalentes de síncope no *Framingham Heart Study*

Etiologia	Frequência (%)
Vasovagal (mediada por reflexo)	21%
Causas cardíacas	10%
Hipotensão ortostática	9%
Relacionada a medicação	7%
Causas neurológicas	4%
Perda de consciência não preenchendo definição de síncope	9%
Etiologia desconhecida	37%
Outras etiologias	3%

sas cardiovasculares representam cerca de 1% dos casos de síncope, enquanto no grupo com > 75 anos de idade chegam a 16%. Na maioria dos estudos, mesmo com uma avaliação extensa do paciente, a causa permanece desconhecida em cerca de 40% dos indivíduos, embora alguns estudos usando métodos mais acurados chegam a diagnóstico etiológico presumido em mais de 70% dos casos.

O diagnóstico etiológico é importante, pois cada classificação de diagnóstico comporta risco prognóstico. No estudo de Framingham, a síncope cardíaca duplicou o risco de morte, a síncope neurológica aumentou o risco de morte em 50%, e a síncope da causa desconhecida aumentou o risco de morte em 30%, em comparação com a coorte populacional geral do estudo. Os indivíduos com síncope neuronal/mediada por reflexo ou vasovagal não apresentam risco aumentado de morte em comparação com a população geral.

ACHADOS CLÍNICOS

As manifestações são dependentes da etiologia da síncope. A história e o exame físico devem ser detalhados, incluindo as circunstâncias que precederam as síncopes e relato de quem estava com o paciente. Os antecedentes devem ser questionados: cardiopatias, procurando pistas de etiologias e descartando situações com maior risco de evolução desfavorável. É importante perguntar sobre uso de álcool ou outras substâncias. Deve-se documentar qualquer histórico prévio de síncope, pois os pacientes com mais de cinco episódios de síncope em 1 ano têm maior probabilidade de ter síncope vasovagal ou um diagnóstico psiquiátrico do que a arritmia como causa.

Os pacientes que tentam agressivamente perder peso podem ter distúrbios eletrolíticos ou podem tomar medicamentos do tipo anfetaminas que predispõem a arritmias. A história familiar é importante em relação à história de síndrome do QT prolongado, arritmias, morte cardíaca súbita ou outros riscos cardíacos.

A evidência de trauma sem lesões defensivas nas mãos ou nos joelhos torna provável a ocorrência de um evento súbito como uma arritmia, mas os pacientes com síncope não cardíaca também são propensos a sofrer traumatismo facial e craniano significativo.

Síncope que ocorre com paciente em posição sentada ou deitada sugere, por sua vez, o diagnóstico de arritmia. Síncope associada com atividade física é um evento de alto risco, usualmente associado com arritmias malignas ou isquemia e é uma indicação de investigação com exames complementares em caso de tempo prolongado de observação. Atenção especial deve ser reservada aos pacientes que se apresentam após acidentes automotivos que envolvem um único automóvel, especialmente se os pacientes são idosos.

A Tabela 3 resume os principais dados e achados que ajudam a determinar a etiologia da síncope.

Deve-se definir as circunstâncias e as características da síncope: atividade que precedeu, situação, recorrência, pródromos, relação com refeições e atividade física, período de recuperação, movimentos mioclônicos ou tônico-clônicos e liberação esfincteriana. O relato de testemunha, se possível, é importante para saber a duração do episódio (< 5 s sugere cardíaco e > 5 s sugere vasovagal). Pela ubiquidade dos celulares, um vídeo pode ser elucidativo se estiver disponível. Comorbidades e medicações são importantes principalmente no idoso. No exame físico deve-se medir a pressão arterial em decúbito dorsal e novamente após 3 minutos de posição ortostática. É consistente com hipotensão ortostática quando há uma queda da pressão arterial sistólica (PAS) ≥ 20 mmHg ou PAS abaixo de 90 mmHg associado com sintomas.

A síncope vasovagal é usualmente associada com pródromo de tonturas, com ou sem náuseas, palidez e/ou sudorese. Ela pode ocorrer após a exposição a uma visão, som ou cheiro inesperado ou desagradável, sensações de ansiedade ou medo, dor significativa e sofrimento emocional. Também pode ocorrer em associação com a postura prolongada

TABELA 3 Achados importantes em pacientes com episódio de síncope

• Posição em que paciente se encontrava antes do episódio (deitado por tempo prolongado, sentado, em ortostase)
• Associado a atividade física, temperatura quente, tosse ou micção
• Presença de sintomas prodrômicos: tonturas, náuseas, diaforese, visão embaçada ou em túnel, moleza em membros inferiores
• Possibilidade de prevenir uma queda ou abrupto com traumatismo
Achados durante o evento: • Palpitações, dor torácica, dor abdominal, cefaleia • Acometimento súbito ou progressivo • Liberação esfincteriana
Informações de testemunhas: • Queda abrupta, trauma associado, perda de consciência prévia • Duração: segundos ou minutos • Presença da movimentos tônico-clônicos ou estereotipados
Achados após o evento: • Confusão mental, duração prolongada de confusão mental (sugere crise convulsiva) • Mordedura de língua (sugere crise convulsiva) • Sintomas posteriores: diarreia, dor torácica, dor abdominal...
Antecedentes patológicos: • História de doença cardíaca • História de doença neurológica • Uso de medicações • *Diabetes mellitus* (risco de hipoglicemia) • Eventos prévios

ou em um lugar lotado ou quente. Outra forma neurogênica de síncope são as síncopes situacionais, que ocorrem durante ou imediatamente após tosse, micção, defecação ou deglutição, por reflexos causados por essas situações.

A hipersensibilidade do seio carotídeo é uma variante das síncopes neurogênicas, caracterizada por bradicardia ou hipotensão. O corpo carotídeo, localizado na bifurcação carotídea, contém receptores sensíveis à pressão. A estimulação de um corpo carotídeo anormalmente sensível por pressão externa pode levar a duas respostas autonômicas. A resposta vagal anormal mais comum nesses casos leva a bradicardia e assistolia > 3 segundos. Menos comumente, há uma resposta vasodepressora, levando a uma diminuição da pressão arterial de > 50 mmHg sem uma alteração significativa na frequência cardíaca. Em um terceiro cenário pode ocorrer uma resposta mista vasodepressora e bradicárdica. A hipersensibilidade ao seio carotídeo é mais comum em homens, idosos e em pacientes com doença cardíaca isquêmica, hipertensão e certas malignidades de cabeça e pescoço. Embora alguns pacientes possam demonstrar uma resposta de seio carotídeo hipersensível em testes provocativos, a menos que essa resposta reproduza a síncope ou a recorrência dos sintomas prodrômicos, e a menos que esteja associada a um evento incitante, como barbear ou virar a cabeça, não pode ser definitivamente diagnosticada como a causa da síncope. Deve-se considerar o diagnóstico de hipersensibilidade do seio carotídeo em pacientes idosos com síncope recorrente e avaliações cardíacas negativas.

A síncope por hipotensão ortostática ocorre quando a hipotensão postural é associada à síncope ou pré-síncope. Quando uma pessoa assume uma postura vertical, a gravidade desloca o sangue para a parte inferior do corpo e o débito cardíaco diminui. Essa mudança de posição ativa o sistema nervoso autônomo e aumenta o tônus simpático, além de diminuir o tônus parassimpático, aumentando a frequência cardíaca e a resistência vascular periférica, o débito cardíaco e a pressão arterial. Se a resposta autonômica é insuficiente, ocorrem diminuição da perfusão cerebral e síncope. O início do sintoma é geralmente dentro dos primeiros 3 minutos após assumir a postura ereta, mas pode ser atrasada em alguns pacientes. As causas da síncope ortostática incluem desidratação, hipovolemia e queda de tônus vascular como uso de vasodilatadores. A hipotensão ortostática é definida por uma queda de 20 mmHg na pressão arterial sistólica e 10 mmHg da pressão arterial diastólica após 3 minutos de posição ortostática ou taquicardia reflexa com aumento da frequência cardíaca em > 20 bpm. Muitas causas graves de síncope podem estar associadas a mudanças ortostáticas; portanto, deve-se considerar outros diagnósticos potencialmente sérios, sobretudo em idosos, antes de se considerar o diagnóstico de síncope associada a posição ortostática, sendo este um diagnóstico de exclusão.

Os transtornos psiquiátricos são encontrados em uma porcentagem pequena de pacientes com síncope, de até 40% daqueles com síncope sugestiva de causa vasovagal e até 62% daqueles com síncope inexplicada. Em um estudo, os diagnósticos psiquiátricos mais frequentes associados à síncope foram transtorno de ansiedade generalizada e trans-

torno depressivo maior. A hiperventilação tem sido usada como uma manobra provocativa no diagnóstico do transtorno de pânico e doenças cardiovasculares, distúrbios de ansiedade generalizados e podem levar à hipocapnia, vasoconstrição cerebral e síncope. Uma causa psiquiátrica para síncope deve ser sempre um diagnóstico de exclusão.

As causas neurológicas de síncope são raras. Para associar essas causas neurológicas com síncope, os sintomas devem ser transitórios e sem déficits neurológicos persistentes. Assim, pacientes com perda de consciência com déficits neurológicos persistentes ou estado mental alterado, via de regra, não possuem síncope verdadeira. A isquemia do tronco encefálico, a doença aterosclerótica vertebrobasilar ou a enxaqueca da artéria basilar podem causar uma diminuição do fluxo sanguíneo para a formação de ativação reticular, levando a episódios bruscos e breves de perda de consciência. A perda de consciência geralmente é precedida por outros sinais ou sintomas, como diplopia, vertigem, déficits neurológicos focais ou náuseas. A síndrome do roubo da subclávia é uma causa rara de isquemia do tronco encefálico. Caracteriza-se por um estreitamento anormal da artéria subclávia proximal à origem da artéria vertebral, de modo que com o exercício do braço ipsilateral o sangue é recrutado para os músculos do braço por aumento de fluxo através da vasodilatação, reduzindo o fluxo para o sistema vertebrobasilar. Anatomicamente, o estreitamento é mais comum à esquerda. O exame físico pode identificar a diminuição do volume de pulso e a diminuição da pressão arterial no braço afetado.

A hemorragia subaracnóidea pode apresentar perda de consciência, mas geralmente é acompanhada por outros sintomas, principalmente cefaleia, mas também déficits neurológicos focais ou estado mental persistentemente alterado.

A convulsão é o principal diagnóstico diferencial que pode ser confundido com a síncope. Os movimentos tônico-clônicos são frequentemente associados à síncope. No entanto, a confusão (estado pós-ictal) dura vários minutos e mordedura da língua, incontinência ou uma aura epiléptica sugerem o diagnóstico de convulsão. A Tabela 4 cita os principais achados sugestivos de convulsão no diagnóstico diferencial com síncope.

Os medicamentos podem contribuir para a síncope por uma variedade de meios, mas o mais comum é a ortostase. Os betabloqueadores ou os bloqueadores dos canais de cálcio podem levar a uma resposta da frequência cardíaca atenuada após o paciente assumir postura ereta. Os diuréticos podem produzir depleção de volume, e alguns medicamentos têm propriedades pró-arritmogênicas.

TABELA 4 Achados sugestivos de convulsão em pacientes com suspeita de síncope

▪ Pródromo com característica de aura e não de síncope neurocardiogênica
▪ Episódio abrupto associado com lesão de sistema nervoso central
▪ Presença de fase tônica seguida de movimentos clônicos ou rítmicos
▪ Mordedura de língua
▪ Perda de controle esfincteriano
▪ Desvio de cabeça e postura pouco usual durante o episódio
▪ Tempo prolongado de confusão pós-evento (pós-ictal)

Hemorragias com grande perda de sangue podem cursar com hipovolemia e causar síncope. São associadas a trauma, sangramento gastrointestinal e ruptura de aneurisma de aorta torácica. Representam uma das causas não cardíacas de síncope com alto risco de evento adversos como óbito.

Distúrbios metabólicos como hipoglicemia ou hipóxia são causas relativamente infrequentes de síncope. Outras causas de síncope raras incluem arterite de Takayasu, mastocitose sistêmica e síndrome carcinoide.

A síncope associada a doenças cardiovasculares apresenta maior risco de eventos adversos, devido à sua associação com morte súbita. Os pacientes com síncope de etiologia cardíaca documentada têm uma taxa de mortalidade de 6 meses superior a 10%, sendo necessária uma avaliação completa. Os pacientes com doença cardíaca não diagnosticada aparentemente saudáveis são o grupo mais desafiador. As causas da síncope cardíaca são divididas em duas categorias, que são a doença cardíaca estrutural e arritmias.

A síncope pode ocorrer se a doença estrutural cardíaca limita a capacidade do coração de aumentar o débito cardíaco para atender à demanda metabólica. Exemplos de doença cardíaca estrutural associada à síncope incluem estenose aórtica grave, cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica, embolia pulmonar e infarto do miocárdio. A estenose aórtica é uma importante causa cardíaca estrutural da síncope nos pacientes idosos. Os sintomas clássicos da

estenose aórtica incluem dor torácica, dispneia ao esforço e síncope. A miocardiopatia obstrutiva hipertrófica é caracterizada por um ventrículo esquerdo rígido, disfunção diastólica e obstrução dinâmica da via de saída do ventrículo esquerdo. É a causa mais comum de morte súbita cardíaca em adultos jovens, mas pode ser reconhecida pela primeira vez em pacientes com mais de 60 anos de idade. Embolia pulmonar maciça pode causar síncope devido à obstrução do leito vascular pulmonar e redução do débito cardíaco, mas síncope associada com tromboembolismo pulmonar ocorre raramente e quase sempre em grandes episódios tromboembólicos. O tromboembolismo pulmonar como causa de síncope deve ser suspeitado principalmente no contexto de paciente com síncope associada a dispneia, sobretudo se ele apresentar queda da saturação de oxigênio.

Infarto agudo do miocárdio pode causar síncope se a discinesia miocárdica reduzir o débito cardíaco, mas também associada apenas a isquemia envolvendo áreas extensas ou ocorrendo em paciente com disfunção ventricular significativa prévia. Outro mecanismo é o substrato arritmogênico da fibrose cardíaca após infarto miocárdico gerando taquicardia ventricular/fibrilação ventricular que se resolvem transitoriamente, mas não sem antes hipoperfundir o tecido cerebral levando a uma síncope.

Embora as bradicardias e as taquiarritmias possam levar à hipoperfusão cerebral transitória, não existe uma frequência cardíaca absoluta que produza previsivelmente síncope. Os sintomas dependem da capacidade do sistema nervoso autônomo para compensar a diminuição do débito cardíaco e a presença ou não de doença cerebrovascular subjacente. Distúrbios hidroeletrolíticos como hipomagnesemia (p. ex., *torsades de pointes*) ou hipocalemia aumentam a predisposição para arritmias cardíacas. As arritmias podem ocasionalmente ocorrer em corações estruturalmente normais, como nos distúrbios familiares da síndrome de Brugada, síndromes de QT longo ou curto e a taquicardia ventricular polimórfica associada a catecolaminas. A síncope associada a arritmias é geralmente súbita e não associada a sintomas prodrômicos.

AVALIAÇÃO INICIAL E EXAMES COMPLEMENTARES

A maioria das causas e dos episódios de síncope é associada a patologias benignas e, como já discutido, frequentemente não é realizado o diagnóstico etiológico. O objetivo da avaliação no DE é identificar aqueles pacientes em risco de morbidade imediata e futura ou morte súbita. Para pacientes sem diagnóstico específico evidente pelos achados iniciais de história e exame físico é necessária uma estratificação de risco baseada em uma história cuidadosa, exame físico completo e eletrocardiograma (ECG), com testes adicionais conforme necessidade.

O diagnóstico de síncope é clínico, com uma avaliação cuidadosa da apresentação e uso selecionado de testes de diagnóstico. Deve-se obter um ECG de 12 derivações em todos os pacientes. Mesmo que o ECG leve a um diagnóstico em apenas alguns pacientes, é um teste simples e não invasivo e é importante para a estratificação de risco.

O ECG deve ser avaliado em relação à evidência de doença cardiopulmonar prévia, isquemia aguda ou novas alterações de ECG, arritmia, bloqueios cardíacos e intervalo QTc prolongado ou curto. Um ECG com ritmo normal e sem alterações

TABELA 5 Principais causas cardiovasculares de síncope

Miocardiopatias
Estenose aórtica
Estenose tricúspide
Estenose mitral
Cardiomiopatia por hipertensão pulmonar
Doença cardíaca congênita
Mixoma
Doença pericárdica
Dissecção aórtica
Embolia pulmonar
Isquemia miocárdica
Infarto do miocárdio
Taquiarritmias
Bradiarritmias
Síndrome do QT curto ou longo ou doença de Stokes-Adams
Doença do nó sinusal
Bloqueio cardíaco de segundo ou terceiro graus
Mau funcionamento de marca-passo
Taquicardia ventricular
Torsades de pointes
Taquicardia supraventricular
Fibrilação ou *flutter* atrial

morfológicas é associado com risco significativamente menor de ocorrência de eventos adversos. O ECG é muito importante, mas só consegue fazer diagnóstico em 2 a 9% dos casos, sendo que em pacientes com menos de 40 anos esse número é ainda bem menor. A Tabela 6 resume os principais achados eletrocardiográficos de risco para síncope por causa cardiovascular.

Alguns sintomas associados à síncope devem suscitar preocupação com a realização de um diagnóstico etiológico imediato. Esses sintomas incluem dor torácica (infarto agudo do miocárdio, dissecção aórtica, embolia pulmonar, estenose aórtica), palpitações (arritmia), dispneia (embolia pulmonar, insuficiência cardíaca) e anormalidades em ECG (vide Tabela 6); são 3,5 vezes mais propensos a estarem associados com a morbidade que os ECG que não possuem esses achados. Os ritmos não sinusais são 2,5 vezes mais propensos a estarem associados a eventos adversos do que nos pacientes com ritmos sinusais.

Os exames complementares são solicitados conforme a história e o exame físico. Por exemplo, um paciente com sintomas ortostáticos e um teste de guaiaco de fezes positivo precisa de um hemograma completo para avaliar a possibilidade de anemia. Uma mulher em idade reprodutiva deve realizar teste de gravidez na urina. Os eletrólitos raramente determinam a causa da síncope, mas alterações de sódio e potássio podem sugerir o diagnóstico de insuficiência adrenal. A glicemia também pode estar alterada na insuficiência adrenal, e hipoglicemia raramente pode ser causa de síncope. São recomendadas as dosagens de eletrólitos em pacientes com síncope que se apresentem criticamente doentes.

TABELA 6 Achados eletrocardiográficos sugestivos de síncope por causa cardiovascular

▪ Taquicardia ventricular não sustentada
▪ Bloqueios bifasciculares (bloqueio de ramo esquerdo ou direito combinado a bloqueio fascicular) ou outras anormalidades de condução ventricular com QRS ≥ 12 ms
▪ Bradicardia sinusal < 50 bpm ou bloqueio sinoatrial em pacientes sem uso de medicações que diminuam frequência cardíaca são considerados inapropriados para situação clínica
▪ Complexo QRS com pré-excitação
▪ Intervalo QTc prolongado ou curto
▪ Padrão de Brugada (supra de ST descendente com padrão de bloqueio de ramo direito de V1-V3)
▪ Displasia arritmogênica de ventrículo direito: – Onda épsilon de V1 a V3 – Grandes ondas T negativas de V1 a V3 – Extrassístoles com morfologia de bloqueio de ramo esquerdo – Potenciais ventriculares tardios sugestivos de displasia arritmogênica de ventrículo direito – Taquicardia ventricular do tipo via de saída de ventrículo direito

Os níveis de peptídeo natriurético do tipo B parecem ser preditivos para aqueles em risco de morbidade, além de indicar o diagnóstico de insuficiência cardíaca. Um estudo sugere que um nível > 300 pg/mL de peptídeo natriurético cerebral indica risco de novos eventos, mas não está claro se acrescenta elementos para o diagnóstico além da história de insuficiência cardíaca ou doença estrutural cardíaca. A dosagem de troponinas pode ser útil no contexto de doença coronariana, mas pode estar alterada por causas não cardíacas. A prolactina sérica pode estar aumentada em casos de convulsões e ajudar no diagnóstico diferencial, mas não é recomendada de rotina. Radiografia de tórax pode ser considerada no contexto de pacientes com insuficiência cardíaca (IC) ou que apresentem sintomas específicos de etiologias que pudessem eventualmente serem avaliados por radiografia de tórax, mas não é recomendada de rotina.

A massagem carotídea é usada para diagnosticar a hipersensibilidade dos seios carotídeos no paciente com história sugestiva do diagnóstico. A massagem carotídea pode ser feita no DE com monitorização eletrocardiográfica contínua e de pressão arterial. Cada corpo carotídeo pode ser massageado separadamente por 5 a 10 segundos. O teste é considerado positivo se os sintomas forem reproduzidos na presença de assistolia > 3 segundos ou uma diminuição da pressão arterial sistólica > 50 mmHg. O procedimento é contraindicado em pacientes com estenose carotídea conhecida, se houver história de acidente vascular cerebral (infarto do miocárdio) recente (< 3 meses), ou se houver história de taquicardia ventricular ou fibrilação. O exame é raramente indicado no departamento de emergência. A maioria dos médicos não realiza rotineiramente a massagem carotídea e existe um risco raro de eventos cerebrovasculares.

O ecocardiograma é pouco disponível em DE, mas pode ser útil em avaliar cardiopatias estruturais, valvopatias e efusão pericárdica, tem valor maior

em pacientes com história de doença cardíaca ou achados anormais em eletrocardiograma, ou em pacientes com múltiplos fatores de risco, não sendo indicado em outras situações. O exame é usualmente pouco útil, mas em pacientes com síncope de etiologia inexplicada, com história de doença cardíaca e um ECG anormal o ecocardiograma pode ajudar no diagnóstico em 27% dos pacientes. Em pacientes com disfunção ventricular esquerda ao ecocardiograma e síncope o risco de morte súbita cardíaca ou arritmias malignas é de 10% ao ano.

Avaliação com teste de esforço é útil em pacientes com queixa de síncope ou pré-síncope associada ao esforço. Na suspeita de cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito ou doença infiltrativa, como sarcoidose, a ressonância magnética é útil, mas pouco disponível no DE.

Uma manobra de hiperventilação (respirações profundas a uma velocidade de 20 a 30 por minuto durante 2 a 3 minutos) pode ser muito útil no paciente jovem com síncope não diagnosticada e suspeita de doença psiquiátrica. A recorrência de sintomas prodrômicos ou síncope se correlaciona significativamente com causas psiquiátricas de síncope.

A tomografia computadorizada de crânio tem baixo rendimento diagnóstico, exceto em pacientes com história ou exame físico com trauma ou uma causa neurológica para síncope e só deve ser realizada nessas circunstâncias. Em pacientes selecionados adequadamente, a angiotomografia computadorizada de tórax faz o diagnóstico de embolia pulmonar (EP). A prevalência de EP em pacientes com síncope chegou a 3,8% em um estudo.

O eletroencefalograma não é recomendado de rotina, mas pode ser benéfico em pacientes com suspeita de convulsão como diagnóstico diferencial.

Os pacientes com síncope vasovagal, ortostática e relacionada à medicação não apresentam risco aumentado de morbidade ou mortalidade cardiovascular e não precisam de admissão hospitalar, desde que os déficits sejam corrigidos. A investigação com *tilt-test* pode fazer diagnóstico definitivo nesses pacientes, mas não apresenta indicação no DE. Pacientes de alto risco têm indicação de monitorização cardíaca contínua. A presença de achados com frequência cardíaca < 30 bpm, pausa sinusal > 2 segundos, BAV Mobitz II ou maior, taquicardia ventricular e múltiplas extrassístoles ventriculares sugere a possibilidade de arritmia como causa da síncope. Monitorização cardíaca contínua é indicada em pacientes de alto risco, mas mesmo o Holter de 72 horas pode perder episódios malignos de arritmia que posteriormente ocorrem.

Os testes eletrofisiológicos são normalmente reservados para pacientes com arritmia documentada, pré-excitação ou doença cardíaca subjacente e raramente são necessários no DE. O teste envolve estimulação elétrica invasiva e monitoração cardíaca para descobrir possíveis anormalidades de condução que predisponham a taquiarritmias (tanto ventriculares quanto supraventriculares) ou bradiarritmias.

ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

Os pacientes precisam ser avaliados em relação ao risco de eventos adversos. Vários estudos avaliaram a estratificação de risco para identificar pacientes com risco de morbidade e mortalidade em curto prazo de 1 ano. Martin et al. realizaram estudos de derivação e validação em coortes de pacientes consecutivos com síncope para identificar preditores de arritmia e morte em 1 ano. Fatores de risco importantes nesse estudo incluíram história de arritmia, ECG anormal, história de insuficiência cardíaca e idade > 45 anos. A Tabela 7 resume diferentes características que em estudos foram associadas com aumento ou diminuição de probabilidade de síncope de etiologia cardíaca.

Uma forma de avaliar o risco é a chamada regra de San Francisco, que foi validada em 1.418 pacientes consecutivos com sensibilidade de 98% com especificidade de 56% para eventos graves em 1 ano, e pode ser utilizada para rastreamento de pacientes de risco no DE, com risco existindo se pelo menos 1 dos fatores estiver presente. A regra de San Francisco é especificada na Tabela 8.

Um grupo de estudo italiano desenvolveu uma pontuação de risco, denominada *Osservatorio Epidemiologico sulla syncope nel Lazio* (OESIL), baseada em preditores de óbito em 1 ano, que incluem:

- ECG anormal.
- História de doença cardiovascular (incluindo insuficiência cardíaca).
- Idade > 65 anos.
- Síncope sem pródromo.

Pacientes com 2 ou mais pontos apresentaram risco aumentado de morte por doença cardiovascular e merecem uma investigação mais aprofundada.

TABELA 7 Características que aumentam ou diminuem a probabilidade de causa cardíaca de síncope

Aumentam a probabilidade	Diminuem a probabilidade
▪ Idade > 60 anos ▪ Sexo masculino ▪ História de doença cardíaca isquêmica, estrutural; arritmia prévia ou redução de fração de ejeção ▪ Pródromo breve como palpitações ou ausência de pródromo ▪ Síncope associada a esforço físico ▪ Síncope deitado ▪ Poucos episódios de síncope ▪ Exame físico cardíaco anormal ▪ História familiar de morte súbita ▪ História de cardiopatia congênita	▪ Jovem ▪ Ausência de conhecimento de cardiopatia ▪ Gatilhos situacionais: tosse, riso, micção, defecação ou deglutição ▪ Episódios de síncope apenas em pé ou durante mudança postural de deitado ou sentado para em pé ▪ Gatilhos específicos: desidratação, dor, estímulo estressante ou ambiente médico ▪ Episódios recorrentes com características similares

TABELA 8 Regra de San Francisco

▪ História de insuficiência cardíaca
▪ Eletrocardiograma anormal: ritmo diferente do sinusal, atrasos de condução ou novas mudanças tão mínimas quanto bloqueio atrioventricular de primeiro grau ou quaisquer alterações morfológicas no complexo QRS ou segmento ST que não puderam ser comprovadas por traçados anteriores
▪ Hematócrito < 30%
▪ Dispneia
▪ Pressão arterial sistólica < 90 mmHg

Sarasin et al. desenvolveram, em um estudo, um escore de previsão para a arritmia subsequente em pacientes com síncope inexplicada após uma avaliação padrão no DE. Eles encontraram como variáveis de risco eletrocardiograma anormal, história de insuficiência cardíaca congestiva e idade > 65 anos. Em nosso serviço, recomendamos o uso da regra de San Francisco e o OESIL como formas de estratificar os pacientes de síncope com maiores riscos de eventos adversos.

MANEJO E TRATAMENTO

O tratamento deve ser orientado pelo diagnóstico. Condições como síncope vasovagal raramente exigem início de tratamento específico no DE. Por outro lado, síncopes de causa cardíaca precisam de tratamento antes da alta hospitalar.

A síncope vasovagal é o diagnóstico mais comum de síncope. Todos os pacientes com diagnóstico presumido de síncope vasovagal devem receber informações sobre o bom prognóstico e como evitar gatilhos e a possibilidade de repetição dos eventos. Nos pacientes com pródromo mais prolongado, manobras de contrapressão são úteis. No caso de hipotensão ortostática, o paciente deve ser orientado a se manter bem hidratado e usar manobras de contrapressão.

TABELA 9 Condições médicas preocupantes associadas com síncope com alto risco de eventos adversos

Arrítmicas	Cardiovascular não arrítmica	Não cardíaca
▪ TV sintomática ou sustentada ▪ Bloqueio Mobitz II ou III sintomático ▪ Bloqueio de ramo alternado ▪ Disfunção de marca-passo, ressincronizador ou desfibrilador implantável ▪ História familiar de condições cardiovasculares que predispõem a arritmia ▪ Miocardiopatia chagásica (mecanismo também pode ser cerebroembólico) ▪ Bradicardia ou pausa sinusal sintomática ▪ Taquicardia supraventricular sintomática	▪ Isquemia cardíaca ▪ Estenose aórtica grave ▪ Tamponamento cardíaco ▪ Miocardiopatia hipertrófica ▪ Disfunção protética valvar grave ▪ Disfunção de VE moderada ou grave ▪ Dissecção de aorta ▪ Insuficiência cardíaca aguda ▪ Embolia pulmonar	▪ Anemia grave ▪ Distúrbios hidroeletrolíticos ▪ Hipotensão ▪ Anormalidades de sinais vitais persistentes ▪ Trauma importante devido à síncope ▪ Sangramento gastrointestinal grave

TV: taquicardia ventricular; VE: ventrículo esquerdo.

Os pacientes com arritmias com risco à vida podem ser tratados com marca-passo ou desfibriladores implantáveis automáticos, como indicado. Para pacientes com causas suspeitas de medicação, deve-se retirar a medicação suspeita.

Com a exceção de pacientes com risco à vida (p. ex., acidente vascular cerebral, dissecção aórtica), a avaliação hospitalar é centrada na identificação da subjacente doença cardíaca. Embora os pacientes admitidos sejam submetidos a um monitoramento eletrocardiográfico contínuo, a utilidade da admissão e do monitoramento é questionada. A arritmia como causa de síncope é confirmada no paciente com sintomas recorrentes durante uma arritmia monitorada e excluída no paciente com sintomas recorrentes e ritmo sinusal.

Os pacientes encaminhados para a avaliação da síncope ambulatorial devem ser de baixo risco. A alta com acompanhamento pode incluir Holter ou monitor ambulatorial de eventos, sendo útil para identificar arritmias. O uso prolongado de gravadores de *loop* implantáveis tem um rendimento diagnóstico > 50% em pacientes com síncope recorrente. Testes de inclinação também são sugeridos para pacientes com síncope recorrente e inexplicável, mas são realizados fora do DE. Esse teste foi projetado para identificar a síncope mediada por reflexos, movendo rapidamente o paciente de uma posição supina na mesa de inclinação para uma posição vertical de 60° por 45 minutos. Um desfecho final positivo é alcançado se a síncope, a hipotensão ou os sintomas típicos do paciente forem reproduzidos. O teste repetido com isoproterenol ou nitroglicerina sublingual é realizado se a avaliação inicial for negativa.

A síncope mediada por reflexo recorrente resistente a terapias conservadoras pode ser tratada com medicações e raramente com marca-passo cardíaco. O encaminhamento psiquiátrico é recomendado para pacientes jovens sem doença cardíaca subjacente que tenham síncopes frequentes. A ansiedade generalizada e transtornos depressivos são os diagnósticos mais comumente realizados.

Os pacientes com um segmento QT prolongado podem ser encaminhados para testes genéticos ambulatoriais para o gene LQTS e podem ter indicação de cardiodesfibrilador implantável.

A síncope no idoso é muitas vezes multifatorial, e a causa costuma ser difícil de estabelecer, particularmente no DE. Os fatores de risco cardiovasculares parecem ser melhores preditores que a própria idade. Hipotensão pós-prandial é mais comum nos idosos.

Os pacientes devem ser orientados no caso de mais de um episódio de síncope a sempre realizar continuação da investigação ambulatorial. Mais do que a realização do diagnóstico etiológico, essa avaliação visa descartar causas de alto risco de síncope. O algoritmo de investigação da síncope sumariza a abordagem sugerida desses pacientes no DE.

INDICAÇÕES DE INTERNAÇÃO, TERAPIA INTENSIVA E SEGUIMENTO

Em seguimento de 398 pacientes por uma média de 2 anos, morte por qualquer causa ocorreu em 9,2% de todos os pacientes. No entanto, entre aqueles sem cardiopatia e com eletrocardiograma normal houve apenas 6 mortes (3%). Pacientes com diagnóstico de uma causa de síncope de risco devem ser internados (p. ex., cardíaca, embolia pulmonar, hipertensão pulmonar, insuficiência vertebrobasilar). Os pacientes com diagnóstico presumido de síncope neuromediada na ausência de condições médicas preocupantes (Tabela 8) podem ter alta. Pacientes sem clara definição diagnóstica, mas na ausência de condições médicas preocupantes também podem ter alta. Esses pacientes não têm benefício de investigação internados, e podem ser encaminhados ao consultório do especialista. Atenção deve ser dada aos pacientes com ocupações de alto risco, como motoristas ou pilotos, que devem ser afastados do trabalho até avaliação pelo especialista. Pacientes com síncopes de repetição também têm indicação de seguimento ambulatorial, independentemente da etiologia. Pacientes com condições potencialmente graves devem ser internados em UTI.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Ammirati F, Colivicchi F, Santini M. Diagnosing syncope in clinical practice. Implementation of a simplified diagnostic algorithm in a multicentre prospective trial – the OESIL 2 study (Osservatorio Epidemiologico della Sincope nel Lazio). Eur Heart J. 2000;21(11):935-40.
2. Brignole M, Hamdan MH. New concepts in the assessment of syncope. J Am Coll Cardiol. 2012;59(18):1583-91.
3. Costantino G, Sun BC, Barbic F, et al. Syncope clinical management in the emergency department: a consensus from the first international workshop on syncope risk stratification in the emergency department. Eur Heart J. 2016;37:1493.

4. Lorenzo RA. Syncope. In: Walls RM, Hockberger RS, Gausche-Hill M, et al. Rosen's emergency medicine. Philadelphia: Elsevier; 2018.
5. McDermott D, Quinn J. Aproach to the adult patient with syncope in the emergency department. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 12 mar. 2018.
6. Moya A, Sutton R, Ammirati F, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope. Eur Heart J. 2009;30(21):2631-71.
7. Peeters SY, et al. Syncope: Risk stratification and clinical decision making. Emergency Medicine Practice. 2014:16(4).
8. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, Ciammaichella M, Perlati M, Mumoli N, et al. Prevalence of pulmonary embolism among patients hospitalized for syncope. N Engl Medicine. 2016;375(16):1524-31.
9. Quinn J. Syncope. In: Tintinalli JE. Tintinalli emergency medicine. McGraw-Hill; 2016.
10. Saccilotto RT, Nickel CH, Bucher HC, et al. San Francisco Syncope Rule to predict short-term serious outcomes: a systematic review. CMAJ. 2011; 183(15):E1116-E1126.
11. Sarasin FP, Louis-Simonet M, Carballo D, et al. Prevalence of orthostatic hypotension among patients presenting with syncope in the ED. Am J Emerg Med. 2002;20(6):497-501.
12. Shen WK, Sheldon RS, Benditt DG, Cohen MI, Forman DE, Goldberger ZD, et al. 2017 ACC/AHA/HRS guideline for the evaluation and management of patients with syncope: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation. 2017;136(5):e60-e122.
13. Sun BC, Costantino G, Barbic F, et al. Priorities for emergency department syncope research. Ann Emerg Med. 2014;64:649.
14. Ungar A, Del Rosso A, Giada F, Bartoletti A, Furlan R, Quartieri F, et al. Early and late outcome of treated patients referred for syncope to emergency department: the EGSYS 2 follow-up study. Eur Heart J. 2010;31(16):2021-6.

25

Náuseas e vômitos

Rodrigo Antonio Brandão Neto
Heraldo Possolo de Souza
Júlio César Garcia de Alencar

Pontos importantes

- Náuseas e vômitos são sintomas frequentes que diminuem a qualidade de vida dos pacientes e apresentam complicações com potencial de grande morbidade.
- Existem várias causas de náuseas e vômitos. Em pacientes com quadros agudos, principalmente se houver diarreia concomitante, a causa mais frequente é infecciosa, em particular gastroenterites.
- Pacientes em quimioterapia apresentam vômitos frequentes que podem ser antecipatórios, agudos ou tardios.
- O manejo de vômitos após quimioterapia muitas vezes exige o uso de múltiplas medicações, agindo em diferentes vias potencialmente patológicas.
- A avaliação com exames complementares é dependente dos achados de história e exame físico.
- A decisão inicial mais importante nesses pacientes é se há necessidade de hidratação parenteral e posteriormente decidir se é necessária a internação hospitalar.
- As medicações atualmente mais utilizadas no mundo para pacientes com vômitos agudos, principalmente se de difícil controle, são os antagonistas 5HT-3.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

Náusea é definida como a sensação subjetiva de necessidade de vomitar, usualmente percebida na garganta ou no epigástrio. Vômito, por sua vez, é a ejeção de conteúdo gastrointestinal pela boca. Usualmente os vômitos são precedidos por náuseas. Vômitos não precedidos por náuseas, conhecidos como "vômitos em jato", são clássica, mas não exclusivamente, associados à hipertensão intracraniana. Além disso, é importante diferenciar vômitos de regurgitação. Nesta última, ocorre retorno de conteúdo gástrico pela boca sem esforço do paciente.

Esses sintomas podem ocasionar impacto socioeconômico significativo aos pacientes. A maioria dos casos é provocada por doenças gastrointestinais agudas, muitas vezes com restrição de atividades e absenteísmo.

Os pacientes que apresentam náuseas e vômitos após quimioterapia apresentam diminuição significativa de sua qualidade de vida, e pacientes em pós-operatório também podem apresentar esse sintoma com certa frequência.

A náusea e o vômito associados à gestação também aumentam o absenteísmo e no Reino Unido representam cerca de 8,5 milhões de dias de trabalho perdidos, sendo que as mulheres afetadas perdem em média 62 horas de trabalho durante a gestação.

São sintomas extremamente frequentes na prática emergencial, estão associados a inúmeras doenças e podem apresentar complicações associadas que serão discutidas adiante neste capítulo.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

O ato de vomitar resulta da interação de componentes neurais, humorais, musculares e gastrointestinais. Os mecanismos que levam à náusea são, porém, bem menos conhecidos.

O centro do vômito no sistema nervoso central (SNC) recebe aferências de quatro diferentes fontes descritas:

- Fibras aferentes vagais e esplâncnicas originadas das vísceras gastrointestinais ricas em receptores 5HT-3. Essas fibras podem ser estimuladas por fatores irritantes gástricos, como salicilato e enterotoxina estafilocócica, por distensão de mucosa de vias biliares e gastrointestinais e fatores irritantes peritoneais.
- Sistema vestibular com fibras com alta concentração de receptores histamínicos H1 e receptores muscarínicos colinérgicos. Acredita-se que as fibras H1 e as muscarínicas M1 sejam estimuladas por movimento e infecções.
- Zona quimiorreceptora localizada na região postrema da medula. Essa área tem receptores que são atingidos por substâncias originárias do sangue e do líquido cefalorraquidiano, e pode ser estimulada por agentes quimioterápicos, drogas, toxinas, uremia, acidose, hipóxia e radioterapia.
- Outros receptores do SNC estão associados ao aparecimento de vômitos relacionados com certos odores e experiências emocionais, como os vômitos que ocorrem como antecipação de quimioterapia.

O vômito é resultante de uma série de ações que ocorrem após esses estímulos aferentes com a contração de músculos respiratórios, abdominais e diafragmáticos contra a glote fechada. Dessa forma, ocorre pressão intra-abdominal positiva, que força o conteúdo gástrico para o esôfago, se não ocorrer oposição a ela. A Tabela 1 cita as principais causas de náuseas e vômitos na prática médica.

Náuseas e vômitos são uma das mais comuns reações adversas a medicações, tendendo a ocorrer precocemente com o seu uso. Por exemplo, ocorrem vômitos em 40 a 70% dos pacientes em uso de opioides para controle de dor relacionada ao câncer.

Medicações como anti-inflamatórios não hormonais e antibióticos macrolídeos também são particularmente associadas a náuseas e vômitos e os provocam por meio das vias aferentes periféricas, enquanto digoxina, opioides e agonistas dopaminérgicos agem na zona postrema.

Agentes quimioterápicos são particularmente associados a náuseas e vômitos, que podem ser agudos quando ocorrem nas primeiras 24 horas da quimioterapia, tardios quando ocorrem após esse período e antecipatórios quando ocorrem por fatores psicogênicos antes da quimioterapia. Alguns fatores são associados a risco aumentado de vômitos relacionados à quimioterapia, como baixo nível socioeconômico, sexo feminino, náuseas pré-quimioterapia, quimioterapia altamente emetogênica e ausência de terapia antiemética.

Radioterapia para câncer pode causar alterações estruturais e funcionais do trato gastrointestinal e evoluir com vômitos, caso a irradiação seja de abdome superior. Nesse caso, a incidência de náuseas e vômitos chega a 80%.

TABELA 1 Principais etiologias de náuseas e vômitos

1. Associadas a medicações	Quimioterápicos
	Analgésicos e anti-inflamatórios
	Antibióticos
	Digoxina
	Sulfassalazina
	Teofilina
	Opioides
	Vômitos pós-radioterapia
	Uso abusivo de álcool
2. Alterações peritoneais e intestinais	Obstrução mecânica
	Alteração funcional gastrointestinal (p. ex., gastroparesia, dispepsia)
	Inflamação peritoneal
	Úlcera péptica
	Pancreatite
	Colecistite
	Isquemia mesentérica
3. Causas infecciosas	Gastroenterites
	Outros quadros infecciosos com toxemia
4. Causas de sistema nervoso central	Enxaqueca
	Hipertensão intracraniana (p. ex., hemorragia, isquemia, tumor, hidrocefalia)
	Pós-convulsão
	Doenças psiquiátricas associadas
	Doenças vestibulares
5. Causas endócrinas e metabólicas	Insuficiência adrenal
	Hipertireoidismo
	Hipo e hiperparatireoidismo
	Uremia
	Porfiria
6. Vômitos pós-cirurgia	
7. Vômitos cíclicos	
8. Infarto agudo do miocárdio e outras causas	

Entre as causas infecciosas de náuseas e vômitos, a gastroenterite aguda é a mais frequente. Êmese é particularmente frequente antes dos 3 anos de idade e após os 20 anos de idade, e é mais comum nos quadros virais em comparação com os bacterianos.

Hepatites virais também frequentemente evoluem com vômitos. Outras infecções fora do trato gastrointestinal que evoluem com vômitos são otites médias e meningites.

Obstrução gástrica ou intestinal leva a náuseas importantes, que podem ter alívio sintomático com o vômito.

Alterações de motilidade intestinal, como a pseudo-obstrução intestinal e a gastroparesia, modificam a habilidade do trato gastrointestinal em esvaziar-se e produzem náuseas. Pacientes com *diabetes mellitus* podem evoluir com neuropatia autonômica e apresentar gastroparesia.

Outras condições comumente associadas com gastroparesia são amiloidose e doenças do colágeno, das quais a mais frequentemente associada é a esclerodermia.

Doenças funcionais, como a dispepsia não ulcerosa, também apresentam náuseas e vômitos com grande frequência.

Doenças inflamatórias como colecistite, apendicite ou pancreatite podem ativar vias aferentes em peritônio e evoluir com vômitos. A cólica biliar, mesmo sem colecistite, pode causar náuseas através da distensão de via biliar e ativar vias aferentes e causar náuseas e vômitos.

O aumento da pressão intracraniana está associado com vômitos, e estudos experimentais mostram que a indução de êmese é máxima quando a pressão ultrapassa 80 mmHg.

Respostas emocionais a odores, gosto ou memórias podem induzir vômitos. A êmese psicogênica parece ocorrer com maior frequência em mulheres e em transtornos ansiosos e depressão, entre outras condições. Uma variante dessa resposta é encontrada em pacientes pós-quimioterapia, que mesmo anos após o tratamento podem reviver a sensação de náuseas ao identificar certos odores que lembram a experiência com a quimioterapia.

Alterações vestibulares como a neurite vestibular e a doença de Ménière apresentam náuseas e vômitos associados com vertigem de padrão periférico, com ativação autonômica extensa com palidez, diaforese e salivação.

Uremia, cetoacidose diabética e hipercalcemia ativam a área postrema e com isso ocasionam vômitos. Doenças tireoidianas e hiperparatireoidismo também alteram a atividade motora gastrointestinal e causam vômitos.

A insuficiência adrenal pode evoluir com vômitos em até 75% dos pacientes em algum momento da doença, mas a causa endócrino-metabólica de vômitos mais comum é a gestação, que provoca náuseas no primeiro trimestre na grande maioria das pacientes e vômitos em 50 a 70% delas. Embora tradicionalmente descrita como de ocorrência no período da manhã, apenas 2% dos pacientes apresentam esse sintoma restrito ao período matutino. Os vômitos da gestação quase que invariavelmente ocorrem até a nona semana de gestação e náuseas e vômitos que se instalem após esse período têm indicação de investigação de um diagnóstico alternativo.

Cerca de 20 a 40% dos pacientes em pós-operatório apresentam episódios de vômitos, que ocorrem mais frequentemente em mulheres, com anestesia geral e em cirurgias abertas abdominais e ortopédicas.

O vômito cíclico, por sua vez, é uma condição caracterizada por episódios breves de êmese intratável intercalando com períodos assintomáticos, ocorre principalmente em crianças em idade de cerca de 5 anos e sua fisiopatologia inclui fatores psicológicos, atópicos e é pobremente conhecida.

Infarto agudo do miocárdio, principalmente no caso de infarto posterior com irritação do diafragma, é causa importante de vômitos.

A congestão passiva gástrica e hepática evolui com náuseas e vômitos com certa frequência.

Outras causas que devem ser citadas são a doença enxerto-hospedeiro e ingestão alimentar excessiva após período prolongado de jejum.

ACHADOS CLÍNICOS E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Os vômitos agudos (1 a 2 dias) são, na maioria das vezes, causados por quadros infecciosos, medicações e acúmulo de toxinas.

Já em pacientes com história crônica, maior que 1 semana, resultam comumente de condições médicas crônicas ou condições psiquiátricas.

Vômitos associados a diarreia, mialgias, febre e cefaleia são sugestivos de quadros infecciosos, principalmente gastroenterites virais.

Caso os vômitos ocorram logo após ingestão alimentar, sugerem a possibilidade de obstrução gástrica por doença ulcerosa ou malignidade. A gastroparesia pode também evoluir com vômitos que ocorrem 5 minutos após a refeição, mas na maioria das vezes os sintomas ocorrem pelo menos 1 hora após a refeição.

Em pacientes com bulimia nervosa, vômitos podem ocorrer durante ou logo após uma refeição. Vômitos contínuos podem ocorrer em quadros conversivos e pacientes com depressão normalmente apresentam vômitos intermitentes.

Doenças inflamatórias como colecistite e pancreatite ocorrem principalmente na primeira hora pós-prandial e vômitos matutinos sugerem diagnóstico de gestação, uremia, enxaqueca e também ocorrem no etilista crônico.

Quadros obstrutivos intestinais tendem a apresentar dor abdominal precedendo quadro de vômitos e, em pacientes cuja etiologia dos vômitos seja patologia de SNC, há sintomas como cefaleia, vertigem, náuseas, rigidez de nuca e achados neurológicos focais.

Doenças como esclerodermia ou doença de Addison, que podem ser causa de vômitos, apresentam sintomas e achados característicos como esclerodactilia ou hipotensão postural, respectivamente. Os pacientes com doenças malignas, por sua vez, apresentam perda ponderal importante. Portanto, os achados clínicos de cada paciente são dependentes da etiologia causadora.

Algumas características dos vômitos podem facilitar o diagnóstico. O retorno de partículas não digeridas de alimentos pode ocorrer em caso de divertículo de Zenker ou acalasia, já o retorno de alimentos parcialmente digeridos várias horas após a alimentação ocorre em caso de gastroparesia e obstrução gástrica.

Vômitos de característica fecaloide são característicos dos pacientes com obstrução intestinal e pacientes com condições com acloridria gástrica podem ter vômitos inodoros. Já vômitos de característica biliosa ocorrem quando o piloro se encontra pérvio e patologias intestinais como a obstrução intestinal em jejuno são provavelmente a causa.

A presença de vômitos com sangue ou "borra de café" ocorre em sangramentos do trato digestivo alto, como gastrite hemorrágica, doença ulcerosa péptica e ruptura de varizes esofágicas, embora neste último grupo de pacientes a apresentação comum seja de hematêmese.

Alguns achados de exame físico, como adenomegalia, podem sugerir neoplasia associada. Hepatomegalia, por sua vez, pode ocorrer em hepatites e outras doenças hepáticas benignas, assim como em doenças malignas.

A ausculta do abdome também pode auxiliar o diagnóstico. Ausência de ruídos hidroaéreos indica a presença de íleo paralítico que ocorre no pós-operatório e condições metabólicas, já a presença de ruídos hidroaéreos metálicos e aumentados, principalmente se associados a distensão abdominal, sugere quadros obstrutivos intestinais.

Rigidez de parede intestinal e descompressão brusca dolorosa de abdome são, por sua vez, sugestivas de condições inflamatórias.

Outros achados, como rigidez nucal, que ocorre em cerca de 90% dos pacientes imunocompetentes com meningite, e *flapping*, que aparece em encefalopatia hepática, entre outros, também podem ajudar o diagnóstico diferencial.

COMPLICAÇÕES

A depleção volêmica é a mais frequente complicação e é importante identificá-la e tratá-la na avaliação inicial.

Alcalose metabólica por contração também pode ocorrer e é corrigida com reposição volêmica apropriada.

A síndrome de Boerhaave é uma complicação rara e representa a ruptura esofágica secundária a vômitos incoercíveis e necessita de tratamento cirúrgico.

Outra complicação importante é o aparecimento de sangramento, que ocorre por fissura na junção gastroesofágica, como na síndrome de Mallory-Weiss.

Menos frequentemente, pode ocorrer sangramento por laceração esplênica ou hepática em pacientes com vômitos repetidos.

EXAMES COMPLEMENTARES

Os exames complementares para investigação são dependentes dos achados de história e exame físico e servem tanto para elucidar a etiologia das náuseas e vômitos como para verificar consequências deles, como a desidratação (Figura 1).

Exames laboratoriais inicialmente utilizados incluem hemograma, velocidade de hemossedimentação (VHS), eletrólitos, bioquímica hepática e função renal. Em mulheres, a realização de teste de gravidez também é recomendada.

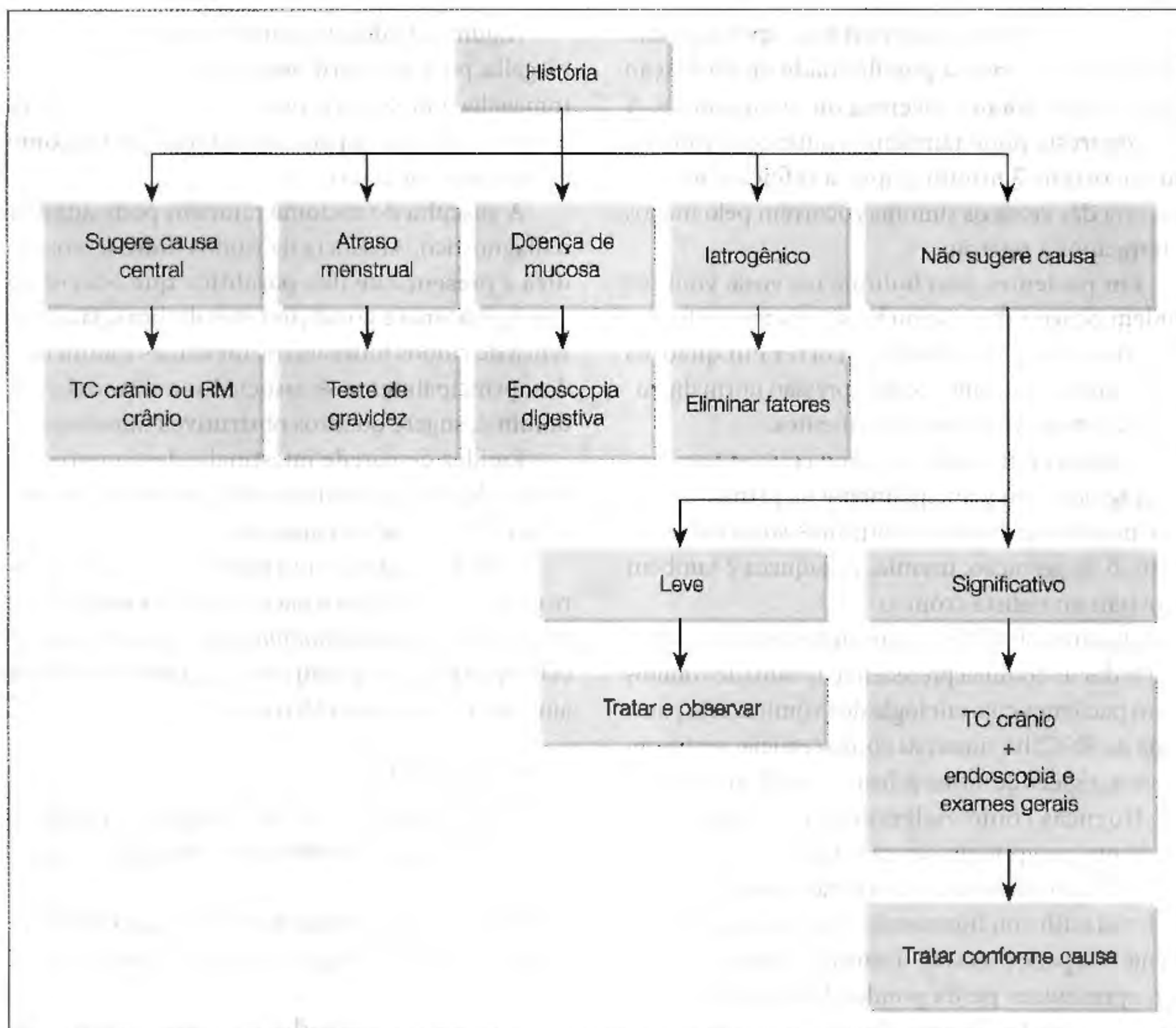


FIGURA 1 Náuseas e vômitos.

O hemograma pode ajudar a descartar anemia resultante de inflamação ou perda crônica de sangue, leucocitose, que ocorre também em condições inflamatórias, ou leucopenia, que ocorre em condições virais.

Além de anemia hipocrômica e microcítica, pacientes com perda crônica de sangue podem também apresentar diminuição dos níveis de ferritina, transferrina e ferro e aumento de capacidade de ligação de ferro.

Pancreatite pode cursar com aumento de amilase e lipase. Testes de função tireoidiana, fator antinúcleo e autoanticorpos são úteis para etiologias específicas.

A avaliação estrutural do aparelho digestivo é necessária muitas vezes e é indicada sempre que história, exame físico e exames complementares iniciais não sugerirem diagnóstico. Nessa categoria de exames, a endoscopia digestiva alta é o mais importante, lembrando que dispepsia frequentemente é associada com náuseas e vômitos. O exame é útil para verificar lesões de mucosa esofágica e gastroduodenal, sendo mais específico e sensível para esse fim que os estudos contrastados do trato gastrointestinal alto. Em caso de paciente com sintomas dispépticos associados e endoscopia normal, aumenta muito a chance de quadro funcional.

A radiografia simples de abdome pode servir como teste inicial para esse propósito, e se demonstrar níveis líquidos e ausência de ar no cólon sugere obstrução de intestino delgado. Já a distensão luminal difusa e a ausência propedêutica de ruídos hidroaéreos são indicativas de íleo paralítico, e presença de ar subdiafragmático sugere perfuração visceral.

O raio X contrastado de abdome pode acrescentar dados se a suspeita for de obstrução intesti-

nal. A colonoscopia e a radiografia com enema opaco também podem ajudar na suspeita de obstrução colônica.

Aspiração gástrica de conteúdo maior que 200 mL sugere alteração funcional da motilidade gástrica. A endoscopia também pode demonstrar gastroparesia, assim como estudos motores funcionais, como a manometria e estudos cintilográficos.

A utilidade de alguns exames diagnósticos para essa condição é citada a seguir:

- Raio X de abdome: com baixo custo, pode apresentar sinais de obstrução intestinal e perfuração visceral.
- Tomografia de abdome: pode verificar tanto obstrução intestinal como acometimento de vísceras em situações como pancreatite.
- Estudos radiográficos contrastados: podem avaliar alterações obstrutivas desde o trato gastrointestinal alto até o trato gastrointestinal baixo. O enteroclisma, por exemplo, é útil para obstrução de intestino delgado, e o enema opaco, para avaliar os cólons.
- O esofagogastroduodenograma é particularmente útil para verificar alterações de motilidade gástrica.
- Tomografia de crânio: pode verificar presença de lesões estruturais em pacientes com suspeita de vômitos por hipertensão intracraniana.
- Liquor: para pacientes em que meningite é suspeitada como causa, lembrando que em imunocompetentes a meningite bacteriana quase que universalmente é acompanhada de febre e, em 90% dos casos, de rigidez nucal.

A Tabela 2 resume as principais indicações de acordo com a hipótese diagnóstica.

TRATAMENTO

No serviço de emergência, a primeira decisão a ser tomada nesses pacientes é a necessidade ou não de reposição volêmica intravenosa. A alteração de turgor da pele e a alteração ortostática de pressão arterial indicam perda de mais de 10% da volemia e são indicativas de reposição endovenosa, preferencialmente com solução fisiológica a 0,9%.

A reposição de potássio só deve ser realizada se houver débito urinário adequado e hipocalemia. Pacientes com obstrução gastrointestinal ou íleo paralítico com distensão gástrica podem beneficiar-se do uso de sonda nasogástrica.

TABELA 2 Exames complementares

Exame	Indicação e achados
Hemograma completo	Indicado na suspeita de condições inflamatórias. Podem ocorrer leucopenia em infecções virais, leucocitose em infecções bacterianas e anemia por perdas ou por inflamação crônica
Beta-HCG	Em mulheres com suspeita de gestação
Eletrólitos e função renal	Em pacientes com suspeita de desidratação secundária ou uremia
VHS e proteína C-reativa	Marcadores inflamatórios para casos com sinais de gravidade (raramente indicados)
Enzimas hepáticas	Em suspeita de hepatite
Gasometria venosa	Em casos de gravidade, pode ocorrer acidose metabólica se hipoperfusão tecidual ou alcalose metabólica pela desidratação
Amilase e lipase	Em suspeita de pancreatite
Radiografia de abdome em 3 posições	Baixo custo, pode apresentar sinais de obstrução intestinal e perfuração visceral
Endoscopia digestiva alta	Em suspeita de lesões de mucosa esofágica e gastroduodenal. Indicada para pacientes com hemorragia digestiva ou com suspeita de obstrução do trato digestivo superior
Tomografia de abdome	Em suspeita de obstrução intestinal ou acometimento inflamatório de vísceras, como pancreatite
Exames radiográficos contrastados	Em suspeita de obstrução. Enteroclisma é útil para obstrução de intestino delgado, enema opaco para avaliar os cólons e o esofagogastroduodenograma para alterações de motilidade gástrica
Tomografia de crânio	Em suspeita de hipertensão intracraniana. Pode mostrar lesões estruturais de SNC
Liquor	Em suspeita de meningites

HCG: gonadotrofina coriônica humana; SNC: sistema nervoso central; VHS: velocidade de hemossedimentação.

Pacientes com incapacidade de alimentar-se ou ingerir líquidos por via oral, com doenças crônicas debilitantes como diabetes e insuficiência cardíaca, refratariedade dos vômitos ao tratamento farmacológico e desidratação grave têm indicação de hospitalização.

A recomendação dietética para esses pacientes é preferencialmente de dieta com líquidos, que causa esvaziamento gástrico mais rápido. Orienta-se o paciente a fazer refeições mais frequentes e em quantidades menores e evita-se dieta rica em gorduras, pois elas são potentes inibidoras do esvaziamento gástrico.

Uma recomendação específica para pacientes diabéticos é o controle adequado da glicemia, pois pode melhorar a função autônoma do trato gastrointestinal e, com isso, diminuir os vômitos. Existem duas categorias principais de medicações para o manejo desses pacientes, que são os pró-cinéticos e os antieméticos. Em nosso meio, a medicação mais utilizada é a metoclopramida com ação pró-cinética, que age via receptor serotoninérgico 5HT-4, que facilita a transmissão gástrica colinérgica, e via receptor dopaminérgico D2, antagonizando seus efeitos. Até 20% dos pacientes apresentam eventos adversos provocados por efeitos antidopaminérgicos, e esses efeitos incluem agitação, nervosismo, tonturas, distonias e raramente discinesia tardia. Por esse motivo, não é utilizada com frequência nos Estados Unidos, porém em nosso meio a experiência com a droga é satisfatória. A dose habitual é de 10 a 20 mg a cada 6 horas. Doses de 30 mg ou mais a cada 6 horas são utilizadas em pacientes com vômitos de difícil controle pós-quimioterapia. Quando usada por via endovenosa, a medicação deve ser infundida lentamente, usualmente em período maior que 15 minutos, para evitar eventos adversos.

Outras medicações pró-cinéticas incluem a domperidona e a bromoprida. A eficácia das drogas para quadros de gastroparesia é comparável à da metoclopramida e a dose habitual de ambas as medicações é de 10 mg, 3 a 4 vezes ao dia.

O uso de macrolídeos como a eritromicina tem sido descrito como útil para pacientes com gastroparesia, pois agem em receptores de motilidade no trato gastrointestinal, mas nem todos os estudos demonstram sua eficácia. A dose endovenosa é de 3 mg/kg a cada 8 horas, seguida de dose oral de 250 mg a cada 8 horas.

As medicações antieméticas agem no SNC por meio de receptores muscarínicos, colinérgicos, histaminérgicos, dopaminérgicos e serotoninérgicos. A proclorperazina em particular parece ser eficiente, mas é pouco utilizada por causa de eventos adversos extrapiramidais e centrais, além do risco de hipotensão, mas é uma opção a ser considerada.

Em pacientes com distúrbios vestibulares, difenidramina e mezciclina são particularmente úteis, embora possam ser usadas em outras circunstâncias, como uremia ou gastroenterites. A dose de difenidramina é de 10 a 50 mg EV a cada 6 horas em dose máxima de 300 mg ao dia, ou por via oral, de 50 a 100 mg a cada 6 a 8 horas.

As fenotiazinas também podem ser usadas para tratamento de vômitos. Esses agentes incluem clorpromazina, proclorferazina e prometazina. As doses habituais são de 10 mg a cada 6 horas.

As butirofenonas, como haloperidol e droperidol, que agem pelas vias dopaminérgicas centrais, são úteis, mas de eficácia menor e podem causar como sintomas colaterais agitação e sedação e quadros de acatisia.

Os receptores serotoninérgicos são medicações particularmente utilizadas nesses pacientes, especialmente os que atuam no receptor 5HT-3. Esses agentes atuam na região postrema e incluem ondansetron, granisetron e dolasetron, que são as drogas mais utilizadas mundialmente para o controle de vômitos. A dose usual do ondansetron é de 8 a 16 mg endovenosa ou via oral a cada 8 a 12 horas. A eficácia das diferentes drogas dessa classe parece ser similar. A metoclopramida em estudos tem eficácia semelhante ao do ondansetron e custo menor, podendo ser a medicação inicial. Em pacientes idosos, com contraindicação a metoclopramida ou em quimioterapia, prefere-se o uso dos antagonistas dos receptores 5HT-3.

O uso de sedativos como benzodiazepínicos é descrito com sucesso para pacientes em que as náuseas e vômitos tenham componente psicológico, e o uso de corticosteroides, em particular a dexametasona, é adotado para vômitos em pacientes em quimioterapia, principalmente em combinação com outras medicações. A dose de dexametasona é de 10 a 20 mg ao dia.

Em pacientes com quadros funcionais, o uso de pequenas doses de antidepressivos pode ser útil. Nesses casos, deve-se dar atenção específica para possíveis problemas psicológicos associados. A escopolamina

antagoniza vias muscarínicas vestibulares, com relatos de melhora nesses casos, e acupuntura no ponto P6 no punho apresenta resposta sintomática demonstrada em quadros pós-operatórios. Revisão recente da literatura refere diminuição de 18% do risco relativo de apresentar vômitos agudos. A seguir, é discutido o tratamento medicamentoso de náuseas e vômitos em diferentes situações, e a Tabela 3 sugere antieméticos para diferentes situações clínicas.

Vômitos associados com gastroparesia

As medicações pró-cinéticas são as drogas de escolha nesses pacientes, em particular metoclopramida e domperidona. Como já comentado, os macrolídeos, em particular a eritromicina e, embora menos estudada, a claritromicina, podem ser usados. Em geral, o uso desses agentes é limitado a exacerbações agudas.

Os pacientes com vômitos intratáveis podem receber tratamento cirúrgico com procedimentos de *bypass* ou ressecção gástrica ou endoscópicos, que têm resultados frustrantes, mas podem eventualmente ser utilizados. Outras opções são a estimulação gástrica elétrica e a gastrostomia.

Vômitos associados com quimioterapia

Esses pacientes na maioria das vezes são tratados com múltiplas medicações para controle adequado desse sintoma. Em pacientes com quimioterapia altamente emetogêuica, como nos esquemas que associam cisplatina, ondansetron e granisetron, que agem em receptores 5HT-3, são as medicações de escolha. Pacientes em uso de esquemas menos emetogênicos costumam responder melhor à metoclopramida. Os agentes nos receptores 5HT-3 têm eficácia equivalente. Recentemente, foi estudado o palonosetron, que pode ser mais eficaz do que os outros de sua classe.

O uso de dexametasona aumenta o efeito antiemético das medicações que agem em receptores 5HT-3 e seu benefício é menor em pacientes com vômitos tardios após quimioterapia. Uma metanálise mostrou controle completo dos vômitos em 75% dos pacientes usando a associação em comparação com 60% de controle com o uso isolado dos 5HT-3. O uso dos benzodiazepínicos, principalmente em pacientes com vômitos antecipatórios com quimioterapia, é benéfico. A literatura cita preferencialmente o lorazepam eudovenoso.

Recentemente, os inibidores da neurocinina têm sido recomendados como primeira linha de tratamento para esses pacientes, substituindo muitas vezes as medicações que agem nos receptores 5HT-3, que incluem o aprepitant e o fosaprepitanto, ainda pouco disponíveis em nosso país. Um estudo recente mostrou grande eficácia da olanzapina para profilaxia de vômitos associados a quimioterapia.

Vômitos na gestação

O tratamento tradicional é feito por meio de mudanças dietéticas, com refeições pequenas e mais

TABELA 3 Tratamento de náuseas e vômitos

Etiologia	Mecanismo	Principais mediadores	Tratamento sugerido
Constipação, pseudo-obstrução intestinal, íleo paralítico	Distensão da parede intestinal	Receptores de dopamina D2 no trato gastrointestinal	Antieméticos antidopaminérgicos (metoclopramida, haloperidol)
Radiação, quimioterapia, infecção, invasão direta de tumores	Insulto da parede intestinal	Receptores de serotonina 5HT-3 no trato gastrointestinal	Antagonistas serotoninérgicos (ondansetron)
Drogas, toxinas bacterianas	–	Receptores D2, 5HT-3, neurocinina tipo 1 na zona do trigger	Antieméticos antidopaminérgicos e antagonistas serotoninérgicos
Cinetose, labirintite	Desordens do labirinto e movimento	Receptores de histamina H1 e muscarínicos no sistema vestibular	Anti-histamínicos (difenidramina) e anticolinérgicos (escopolamina, prometazina)
Transtorno de ansiedade generalizada	–	Desconhecido	Benzodiazepínicos
Aumento da pressão intracraniana	–	Desconhecido	Glicocorticoides
Gestação	–	Desconhecido	Anti-histamínicos (difenidramina)

frequentes, sem comidas gordurosas e especialmente com suplementação vitamínica, em especial vitaminas do complexo B, como piridoxina.

Medicações antieméticas normalmente são prescritas com maior liberalidade após a 12ª semana de gestação, embora os sintomas sejam mais proeminentes da 7ª à 12ª semana. A primeira escolha nesses pacientes são medicações com ação anti-histamínica, como difenidramina, dimenidrato e meclizina.

Outras medicações com eficácia demonstrada são fenotiazidas e corticosteroides. Medicações pró-cinéticas e drogas que agem em receptores 5HT-3 também podem ser utilizadas com eficácia. O ondansetron, em particular, parece seguro nessa população.

Vômitos no pós-operatório

Tanto os antagonistas do receptor 5HT-3 quanto o droperidol têm benefício demonstrado na literatura e a combinação dessas medicações parece ser superior ao uso isolado delas. Corticosteroide e clonidina também têm demonstrado benefício.

A dose recomendada de ondansetron para profilaxia de vômitos nesses pacientes é de 8 mg 1 a 2 horas antes dos procedimentos cirúrgicos e de 4 mg durante a anestesia. A dexametasona com uso 20 minutos antes do término da cirurgia demonstrou benefício em diminuir vômitos no pós-operatório.

Outras situações também têm tratamento específico com o uso de tricíclicos para vômitos associados com depressão e com o uso de terapia antienxaquecosa, como os triptanos em vômitos cíclicos na infância, mas essas situações não serão comentadas especificamente, pois não são frequentes em unidades de emergência.

INDICAÇÕES DE INTERNAÇÃO, TERAPIA INTENSIVA E SEGUIMENTO

Pacientes com hipotensão significativa, etiologias potencialmente graves e distúrbios eletrolíticos significativos apresentam indicação de internação. Raramente são necessários recursos de terapia intensiva, exceto em caso de etiologias potencialmente graves. A necessidade de seguimento é relacionada à doença de base.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Smith JM, Refuerzo JS, Fox KA. Treatment and outcome of nausea and vomiting of pregnancy. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 23 abr. 2018.
2. Longstreth G. Approach to the adult patient with nausea and vomiting. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 23 abr. 2018.
3. Hesketh PJ. Prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 23 abr. 2018.
4. Camilleri M. Treatment of gastroparesis. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 23 abr. 2018.
5. Quigley EM, Hasler WL, Parkman HP. AGA technical review on nausea and vomiting. Gastroenterology. 2001;120(1):263-86.
6. Scorza N, Williams A, Phillips JD, Shaw J. Evaluation of nauseas and vomiting. Am Pham Physic. 2007;76(1):76-84.
7. Navari RM, Aapro M. Antiemetic prophylaxis for chemotherapy-induced nausea and vomiting. N Engl J Med. 2016;374(14):1356-67.
8. Egerton-Warburton D, Meek R, Mee MJ, Braitberg G. Antiemetic use for nausea and vomiting in adult emergency department patients: randomized controlled trial comparing ondansetron, metoclopramide, and placebo. Ann Emerg Med. 2014;64(5):526-32.
9. Navari RM, Qin R, Ruddy KJ, Liu H, Powell SF, Bajaj M, et al. Olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. N Engl J Med. 2016;375:134-42.
10. Collis E, Mather H. Nausea and vomiting in palliative care. BMJ. 2015;351:h6249.
11. Mayhall EA, Gray R, Lopes V, Matteson KA. Comparison of antiemetics for nausea and vomiting of pregnancy in an emergency department setting. Am J Emerg Med. 2015;33(7):882-6.
12. Feinleb J, Kwan LH, Yamani A. Postoperative nausea and vomiting. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 23 abr. 2018.

26

Hemoptise

Rodrigo Antonio Brandão Neto
Alfredo Nicodemos da Cruz Santana

Pontos importantes

- Hemoptise é a expectoração de sangue originário dos pulmões ou da árvore traqueobrônquica.
- Hemoptise maciça (5% dos casos) é a expectoração de sangue que excede 200 a 600 mL em 24 horas ou que evolui com instabilidade hemodinâmica.
- As principais causas de hemoptise são doenças pulmonares inflamatórias, tuberculose e neoplasia pulmonar.
- Hemoptise também pode ser causada por alterações da circulação pulmonar. Embora as artérias brônquicas sejam responsáveis por apenas 1-2% da circulação arterial pulmonar, geralmente são suas afecções, como bronquiectasias crônicas, que aumentam a pressão arterial brônquica, que são responsáveis por hemoptise.
- Deve-se diferenciar sangramento de trato gastrointestinal de hemoptise. Pacientes com sangramento gastrointestinal usualmente apresentam melena, náuseas e dor abdominal. Quando o sangramento tem origem em vias aéreas ou pulmão, costuma ser de coloração avermelhada brilhante. A inspeção das cavidades oral e nasal também é importante para descartar outras origens de sangramento.
- A radiografia de tórax é o primeiro exame indicado e pode estar normal em 15 a 30% dos pacientes.
- Broncoscopia, quando indicada, deve ser realizada precocemente para aumentar as chances de localizar o sangramento.
- Em pacientes em que a broncoscopia não foi diagnóstica ou não foi resolutiva, o próximo passo é a realização da arteriografia.
- As prioridades iniciais no manejo devem ser a proteção das vias aéreas, ventilação e estabilização hemodinâmica.
- Em pacientes com hipoxemia ou instabilidade clínica, é recomendado realizar intubação orotraqueal, se possível com cânula de grosso calibre.
- Em pacientes com traqueobronquites, o tratamento com antibióticos ou corticosteroides pode ser o suficiente para resolução dos sintomas.
- Pacientes com sangramento incontrolável devem ser submetidos a tratamento cirúrgico: lobectomia ou pneumectomia.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

Hemoptise é a expectoração de sangue originário dos pulmões ou da árvore traqueobrônquica. A maioria dos casos de hemoptise no departamento de emergência tem pequena monta, e é associada a infecções respiratórias ou bronquiectasias infectadas. A hemoptise também pode ser uma complicação iatrogênica de procedimentos broncoscópicos em até 2 a 10% dos casos, principalmente em biópsias via broncoscopia.

Hemoptise é definida como maciça (1 a 5% dos casos) quando a expectoração de sangue excede 200 a 600 mL em 24 horas ou quando o paciente evolui com instabilidade hemodinâmica ou insuficiência respiratória.

As hemoptises não maciças também precisam de avaliação rápida, e hemoptises acima de 100 mL em 24 horas já cursam com risco de obstrução de vias aéreas com indicação de internação hospitalar. A hemoptise leve, por sua vez, é definida como uma hemoptise de pequeno volume sem comorbidade pulmonar significativa.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

Os pulmões apresentam dupla circulação arterial. As artérias pulmonares representam cerca de 99%

do suprimento sanguíneo dos pulmões, saem do ventrículo direito, irrigam o parênquima pulmonar em um circuito de pressão diminuída e raramente são a causa da hemoptise. As artérias brônquicas originam-se das artérias intercalares e transportam sangue sob um regime de alta pressão sistêmica para as vias aéreas, hilo pulmonar e pleura visceral. Apesar de a circulação brônquica representar apenas 1-2% do abastecimento sanguíneo pulmonar, alterações de sua circulação são uma causa frequente de hemoptise. A pressão na circulação brônquica pode aumentar drasticamente sob condições de inflamação crônica, como nas bronquiectasias, principalmente se houver infecção associada.

As hemoptises leves tipicamente originam-se de capilares traqueobrônquicos que sofrem ruptura por tosse vigorosa em infecções leves. A hemoptise maciça, por sua vez, origina-se em geral de rupturas de artérias brônquicas ou pulmonares. Assim, quase todas as hemoptises têm em comum o fato de se originarem de ruptura de capilares ou de vasos traqueobrônquicos, de vias aéreas de menor calibre ou de parênquima pulmonar, com modelos de injúria que podem envolver inflamação aguda ou crônica.

As causas de hemoptise podem ser classificadas anatomicamente, com a hemoptise podendo ser originária das vias aéreas, como acontece na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), no carcinoma pulmonar ou nas bronquiectasias. Pode originar-se da vasculatura pulmonar, como na insuficiência cardíaca, estenose mitral, embolia pulmonar, hipertensão pulmonar e malformações arteriovenosas. Pode ocorrer ainda devido a alterações do parênquima pulmonar, como ocorre nas pneumonias, inalação de crack, cocaína ou outras substâncias ou na granulomatose com poliangeíte (antiga granulomatose de Wegener). A hemorragia alveolar difusa é outra etiologia possível de hemoptise, que ocorre secundariamente à hemorragia de pequenos vasos causada por distúrbios hematológicos ou autoimunes e raramente causados por warfarina, e é manifestada por infiltrados alveolares na radiografia torácica. Uma revisão mais extensa sobre a hemorragia alveolar pode ser encontrada no capítulo específico.

Tanto no ambiente ambulatorial quanto no departamento de emergência (DE) a maioria dos casos de hemoptise é secundária à infecção, como em bronquiectasia aguda, pneumonia e tuberculose. Outras causas relevantes de hemoptise no DE são doenças pulmonares inflamatórias e neoplasia pulmonar.

Em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), as traqueobronquites são a principal causa de hemoptise e geralmente se manifestam com escarro com laivos de sangue, embora ocasionalmente os pacientes tenham episódios de hemoptise pura.

Abscessos e infecções pulmonares com necrose também foram causas importantes de hemoptise, principalmente até a década de 1960, quando o reconhecimento mais precoce e o tratamento antibiótico adequado melhoraram o prognóstico desses pacientes.

As neoplasias pulmonares têm a incidência aumentada com a idade e podem, em 7 a 10% dos casos, cursar com hemoptise como primeira manifestação. Tumores centrais são os mais frequentemente associados com hemoptise maciça. Neoplasias benignas, como o tumor carcinoide brônquico, também podem ser causa de hemoptise, pois são lesões hipervascularizadas.

A tuberculose pode cursar com hemoptise por lesão inflamatória de bronquíolos, por formação de aneurisma de Rasmussen, que ocorre dentro das cavitações, e por sequelas pulmonares, como bronquiectasias. Os pacientes com tuberculose podem ainda ter complicações associadas, como infecções fúngicas (Figura 1).

Hemoptise também pode ser causada por alterações da circulação pulmonar, embora representem menos de 10% dos casos. Hipertensão pulmonar, apesar de causar muita morbidade, é raramente causa de hemoptise. Pacientes com estenose mitral, por exemplo, durante episódios de congestão pulmonar, podem cursar com episódios de hemoptise pelo sangramento de varizes brônquicas.

As hemoptises associadas ao tromboembolismo pulmonar (TEP) costumam ser infrequentes, de pequena monta, e em geral correspondem a episódios menores de TEP. Uso de anticoagulantes ou coagulopatia grave em uma doença aguda são fatores precipitantes de hemoptise, além de serem fatores contribuintes de piora clínica. A presença de plaquetopenia também é uma causa potencial de agravamento de hemoptise.

Causas traumáticas que incluem injúrias por desaceleração, trauma penetrante do tórax e procedimentos endobrônquicos são uma causa poten-

cial importante de hemoptise. O uso de cateter de Swan-Ganz pode cursar com ruptura de artéria pulmonar, complicação rara, mas associada a mortalidade de 50 a 70%.

Uma causa rara de hemoptise é a presença de tecido ectópico de endométrio no pulmão, que pode cursar com episódios mensais de hemoptise associados a menstruação.

Alterações congênitas como teleangiectasia hereditária pulmonar são também causa de hemoptise. A lesão de Dielaufoy é um vaso aberrante submucoso que classicamente se encontra no trato gastrointestinal, mas pode aparecer nas vias aéreas e causar hemoptise.

A maioria dos casos de hemoptise que não apresentam causa evidente na tomografia de tórax (TC) se resolve em até 6 meses mesmo sem tratamento, com exceção dos pacientes com alto risco para câncer de pulmão, como tabagistas de mais de 40 maços/ano. A causa da hemoptise não é identificada em cerca de 30% dos casos. A Tabela 1 apresenta as principais causas de hemoptise.

ACHADOS CLÍNICOS

Os achados clínicos dependem fundamentalmente da etiologia da hemoptise.

Na avaliação, o primeiro passo é determinar se o sangramento realmente tem origem nas vias aéreas. A diferenciação com hemorragia digestiva é feita com anamnese cuidadosa associada a exame minucioso de cavidade oral e da nasofaringe. Além disso, as fezes com sangue de origem do trato gastrointestinal, devido ao processo de acidificação no estômago, usualmente têm aparência de "borra de café". A mensuração do pH do sangue, que será ácido em hemorragia digestiva, também pode ajudar nessa diferenciação. Quando a hemorragia digestiva é abrupta e ativa, o processo de acidificação não ocorre e a diferenciação se torna mais complicada. Deve-se lembrar ainda que os pacientes com sangramento gastrointestinal usualmente apresentam melena, náuseas e dor abdominal. Purulência ou líquido espumoso são achados sugestivos de hemoptise. História de tabagismo, hemorragia de nasofaringe ou gastrointestinal deve ser ativamente pesquisada.

Em pacientes com traqueobronquites ou bronquiectasias infectadas, sintomas como febre, tosse, dor torácica e expectoração devem estar presentes.

A presença de teleangiectasias sugere a possibilidade de fístulas arteriovenosas como etiologia da hemoptise, como ocorre na síndrome de Rendu-Osler-Weber. Presença de sopro mitral, principalmente se em "ruflar diastólico" e hiperfonese de segunda bulha cardíaca sugerem o diagnóstico de estenose mitral. Sopros pulmonares, como o tubá-

TABELA 1 Causas de hemoptise

Doenças das vias aéreas	**Doenças hematológicas**
▪ Traqueobronquite	▪ Coagulopatias
▪ Bronquiectasia	▪ Coagulação intravascular disseminada (CIVD)
▪ Neoplasia	▪ Plaquetopenias e disfunção plaquetária
▪ Trauma	**Doenças cardíacas**
▪ Corpo estranho	▪ Estenose mitral e outras valvopatias
Doenças do parênquima pulmonar	▪ Doenças cardíacas congênitas
▪ Tuberculose	▪ Endocardite
▪ Pneumonias e abscesso pulmonar	**Outras doenças**
▪ Infecção fúngica	▪ Drogas: cocaína, crack
▪ Neoplasias	▪ Fístulas traqueobrônquicas
Doenças vasculares	▪ Pós-procedimento
▪ Tromboembolismo pulmonar	▪ Hemoptise catamenial (tecido de endométrio em pulmão)
▪ Malformações arteriovenosas	▪ Infecções hidatiformes
▪ Aneurisma de aorta	
▪ Hipertensão pulmonar	
▪ Vasculites (granulomatose com poliangeíte, lúpus, síndrome de Goodpasture)	



FIGURA 1 Paciente de 50 anos de idade em tratamento de tuberculose pulmonar. Há 2 dias com episódio de tosse com laivos de sangue e um episódio de hemoptise de cerca de 150 a 200 mL de sangue. A tomografia de tórax mostra imagem compatível com bola fúngica associada com aspergilose depois confirmada em exames posteriores.

rio, são sugestivos do diagnóstico de tuberculose, já sinais e sintomas de trombose venosa devem ser procurados na suspeita de embolia pulmonar. Na suspeita de TEP, escores diagnósticos, como o de Wells, podem ser utilizados para otimizar essa investigação, como pode ser visto no Capítulo "Tromboembolismo pulmonar".

Pacientes com vasculite pulmonar ou endocardite podem apresentar alterações cutâneas como *rash* e hematomas. Presença de baqueteamento digital é sugestiva de doenças pulmonares crônicas, como neoplasia de pulmão e cardiopatias congênitas. A presença de equimoses, petéquias e hematomas é sugestiva de coagulopatias e plaquetopenias.

A anamnese e o exame físico dirigido infelizmente só conseguem realizar o diagnóstico em menos de 50% dos casos.

É importante ainda diferenciar o achado de escarro com laivos hemoptoicos de hemoptise franca e volumosa, pois são patologias com prognósticos diferentes. Pacientes com escarro com laivos hemoptoicos podem ser avaliados ambulatorialmente na maioria das vezes, enquanto hemoptise franca e volumosa indica internação hospitalar.

EXAMES COMPLEMENTARES

A radiografia de tórax é o primeiro exame indicado na avaliação de pacientes com hemoptise; embora possa estar normal em 15 a 30% dos casos, pode fazer o diagnóstico da causa da hemoptise em até 50% dos pacientes. O exame é particularmente útil em pacientes com massas pulmonares, pois sugere o pulmão como responsável pela hemoptise. A sensibilidade do exame pode aumentar para até 80% em pacientes com hemoptise maciça.

Atualmente, com a ultrassonografia *point of care* (USG POC) realizada pelo médico emergencista, a radiografia pode ser substituída, embora o USG POC seja menos validado nesta circunstância clínica.

A tomografia computadorizada (TC) de tórax tem sensibilidade maior e deve ser realizada em caso de dúvida diagnóstica. Nos pacientes com maior risco de neoplasia, como tabagistas e pacientes com

TABELA 2 Achados de anamnese e de exame físico na hemoptise

História clínica	Exame físico
▪ Doenças pulmonar, cardíaca ou renal prévias	▪ Presença de telangiectasias (Rendu-Osler-Weber)
▪ Tabagismo	▪ Manchas de Roth, nódulos de Osler (endocardite)
▪ Sintomas pulmonares ou infecciosos	▪ Hematomas (coagulopatias)
▪ Antecedente familiar de hemoptise ou de aneurisma	▪ *Rash* cutâneo (vasculite, LES, endocardite infecciosa, embolia gordurosa)
▪ Viagem recente	▪ Baqueteamento digital (neoplasia, cirrose, pneumopatias crônicas)
▪ Exposição ocupacional (p. ex., asbesto)	▪ Murmúrios pulmonares que aumentam com a inspiração (fístulas ou malformação arteriovenosa)
▪ Uso de aspirina ou anticoagulantes	▪ B2 hiperfonética, sopro tricúspide ou pulmonar (hipertensão pulmonar)
▪ Doença de vias aéreas altas	▪ Sopros cardíacos (cardiopatias congênitas, endocardite, estenose mitral)
▪ Alterações do trato digestivo	▪ Edema assimétrico de membros inferiores, sinais de TVP (TEP)
▪ História de perda de peso (neoplasia, tuberculose pulmonar)	▪ Sinais de emagrecimento, dentes em mau estado (tuberculose, abscesso pulmonar)

LES: lúpus eritematoso sistêmico; TEP: tromboembolismo pulmonar; TVP: trombose venosa profunda.

antecedentes de neoplasias, o exame é obrigatório. A angiotomografia de tórax tem performance comparável à da angiografia pulmonar no diagnóstico etiológico da hemoptise, com a vantagem de ser menos invasiva e mais rapidamente disponível. A angiografia pulmonar, por outro lado, permite intervenção terapêutica.

O hemograma completo e a dosagem do INR são sugeridos pela maioria dos autores na avaliação inicial de pacientes com hemoptise.

A avaliação de escarro é importante em particular em pacientes com suspeita de tuberculose e bonquiectasias com infecções de repetição. Outros exames laboratoriais incluem urina 1, eletrólitos, função renal, função hepática e gasometria arterial.

Para pacientes em que não foi possível realizar o diagnóstico com esses exames, o próximo exame indicado é a broncoscopia flexível, que pode revelar carcinoma brônquico em até 5% dos casos. Idealmente, a broncoscopia deve ser realizada precocemente para aumentar as chances de localizar o sangramento. Assim, em pacientes com hemoptise maciça ou significativa, não é necessário realizar exames de imagem como a tomografia antes da realização da broncoscopia. O exame tem ainda a vantagem terapêutica.

Em pacientes em que a broncoscopia não foi diagnóstica ou resolutiva, o próximo passo é a realização da arteriografia. A preferência inicial é a realização da arteriografia brônquica, pois mais de 90% das hemoptises são associadas à alteração dessa circulação, e permite, se necessário, a embolização da artéria brônquica.

Outros exames laboratoriais dependem da hipótese diagnóstica mais provável. Assim, autoanticorpos contra ANCA-c podem ser considerados em pacientes com suspeita de granulomatose com poliangeíte, ou ecocardiograma em pacientes com suspeita de estenose mitral. Os principais exames complementares em pacientes com hemoptise estão resumidos na Tabela 3.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Como já discutido, é necessário determinar se o sangramento é de vias aéreas inferiores ou se tem origem gastrointestinal, de nariz ou da cavidade oral.

No DE é particularmente importante descartar diagnósticos potencialmente graves, como os explicitados na Tabela 4.

TRATAMENTO

O tratamento depende da gravidade da hemoptise e da causa adjacente.

Os pacientes com hemoptise leve devem ser tranquilizados em relação à sua condição e na maioria dos casos o tratamento da causa adjacente é suficiente para resolução dos sintomas.

Em pacientes com traqueobronquite o tratamento com antibióticos ou corticosteroides pode ser o suficiente para resolução dos sintomas. Medicações para suprimir tosse, como a codeína (dose: codeína 30 mg 6/6 h), devem ser utilizadas com

TABELA 4 Diagnósticos potencialmente graves em pacientes com hemoptise que devem ser descartados no departamento de emergência

Diagnósticos de extrema gravidade	Diagnósticos de potencial gravidade
▪ Coagulopatia grave como coagulação intravascular disseminada (CIVD) ▪ Fístula traqueal ▪ Fístula aortobrônquica ▪ Hemoptise pós-procedimento ▪ Tromboembolismo pulmonar ▪ Vasculites pulmonares	▪ Trauma ▪ Bronquiectasias extensas ▪ Pneumonia ▪ Abscesso ou infecção fúngica ▪ Discrasia sanguínea por uso de anticoagulantes ▪ Endocardites

TABELA 3 Principais exames complementares em pacientes com hemoptise

Exames laboratoriais	Exames de imagem	Exames localizatórios e terapêuticos
▪ Hemograma completo	▪ Radiografia de tórax	▪ Broncoscopia
▪ Gasometria arterial	▪ Ultrassonografia de tórax	▪ Arteriografia pulmonar
▪ Função renal e eletrólitos	▪ Tomografia de tórax de alta resolução	
▪ INR e outros exames de coagulação	▪ Ecocardiograma	
▪ Albumina e função hepática		
▪ Tipagem sanguínea		

INR: razão normalizada internacional.

cuidado, pois é necessário que o paciente mantenha a capacidade de expelir o sangue das vias aéreas.

Existe pouca evidência de que antifibrinolíticos possam reduzir a duração do sangramento.

A prioridade inicial no manejo de pacientes graves deve ser proteção das vias aéreas, ventilação e estabilização hemodinâmica. Se necessário, deve ser realizada intubação endotraqueal, assegurar a ventilação e manutenção de circulação efetiva. Também se indica intubação endotraqueal em pacientes com hipoxemia ou instabilidade clínica, se possível com cânula de grosso calibre.

Em pacientes com sangramento incontrolável, a intubação seletiva do pulmão não afetado é uma opção. Se o local de sangramento for determinado, o paciente deve ser colocado na posição de decúbito com o pulmão envolvido dependente. Caso o paciente apresente hemoptise significativa, sem resolução com medidas de suporte, a broncoscopia ou a arteriografia para localização e para embolização do sangramento devem ser realizadas. Hemorragia incontrolável exige a realização de broncoscopia rígida.

No paciente grave, a broncoscopia flexível é usualmente o primeiro procedimento na apresentação. A broncoscopia permite a realização de intervenções para interrupção do sangramento, como a passagem de cateter de Fogarty, tamponamento do brônquio afetado e uso de epinefrina local para vasoconstrição. A arteriografia acaba sendo reservada para casos de falha da broncoscopia.

A arteriografia permite, em pacientes instáveis, localizar o sangramento e embolizar as artérias brônquicas envolvidas. A intervenção é efetiva inicialmente em 85% dos casos, embora uma nova hemorragia possa ocorrer em 20% dos pacientes em 1 ano de seguimento. A artéria espinal anterior surge na artéria brônquica e em até 5% dos casos pode ocorrer paraplegia se for canulada e lesionada inadvertidamente.

Pacientes com sangramento incontrolável devem ser submetidos a tratamento cirúrgico: lobectomia ou pneumectomia. Pacientes com pneumopatia grave podem não ser candidatos a esses procedimentos. A Tabela 5 aborda o tratamento da hemoptise maciça.

INDICAÇÕES DE INTERNAÇÃO, TERAPIA INTENSIVA E SEGUIMENTO

- Pacientes com hemoptise maior do que escarro hemoptoico devem ser admitidos para observação hospitalar por período mínimo de 6 horas.
- Pacientes com hemorragia grave, distúrbios de coagulação associados a sangramento, hipoxemia ou alterações gasométricas são candidatos à internação hospitalar.
- Hemoptise em quantidade maior do que 100 mL em 24 horas também indica internação.
- Os pacientes com hemoptise maciça têm indicação de internação em UTI.
- A necessidade de seguimento ambulatorial depende da etiologia da hemoptise.

TABELA 5 Tratamento resumido da hemoptise maciça

1. Monitorização, acesso venoso e oxigênio suplementar, se necessário
2. Posicionar o paciente: se o sangramento for à direita, colocar paciente em decúbito lateral direito; se for à esquerda, em decúbito lateral esquerdo
3. Assegurar via aérea patente, se necessário, com intubação orotraqueal seletiva com cânula de duplo-lúmen
4. Em pacientes hipotensos ou mal perfundidos, realizar ressuscitação volêmica e introduzir drogas vasopressoras, se necessário
5. Definir sítio de sangramento com exames complementares
6. Controlar o sangramento, se coagulopatia presente, corrigir com derivados de sangue, como plasma fresco congelado ou concentrado de plaquetas
7. Broncoscopia deve ser realizada para identificar e interromper o sangramento. É possível pela broncoscopia fazer procedimentos como tamponamento por balão, lavagem com salina gelada, vasoconstritores tópicos ou embolização com *laser*
8. Em casos sem sucesso com broncoscopia, considera-se arteriografia pulmonar com embolização
9. Cirurgia pulmonar deve ser considerada em casos refratários

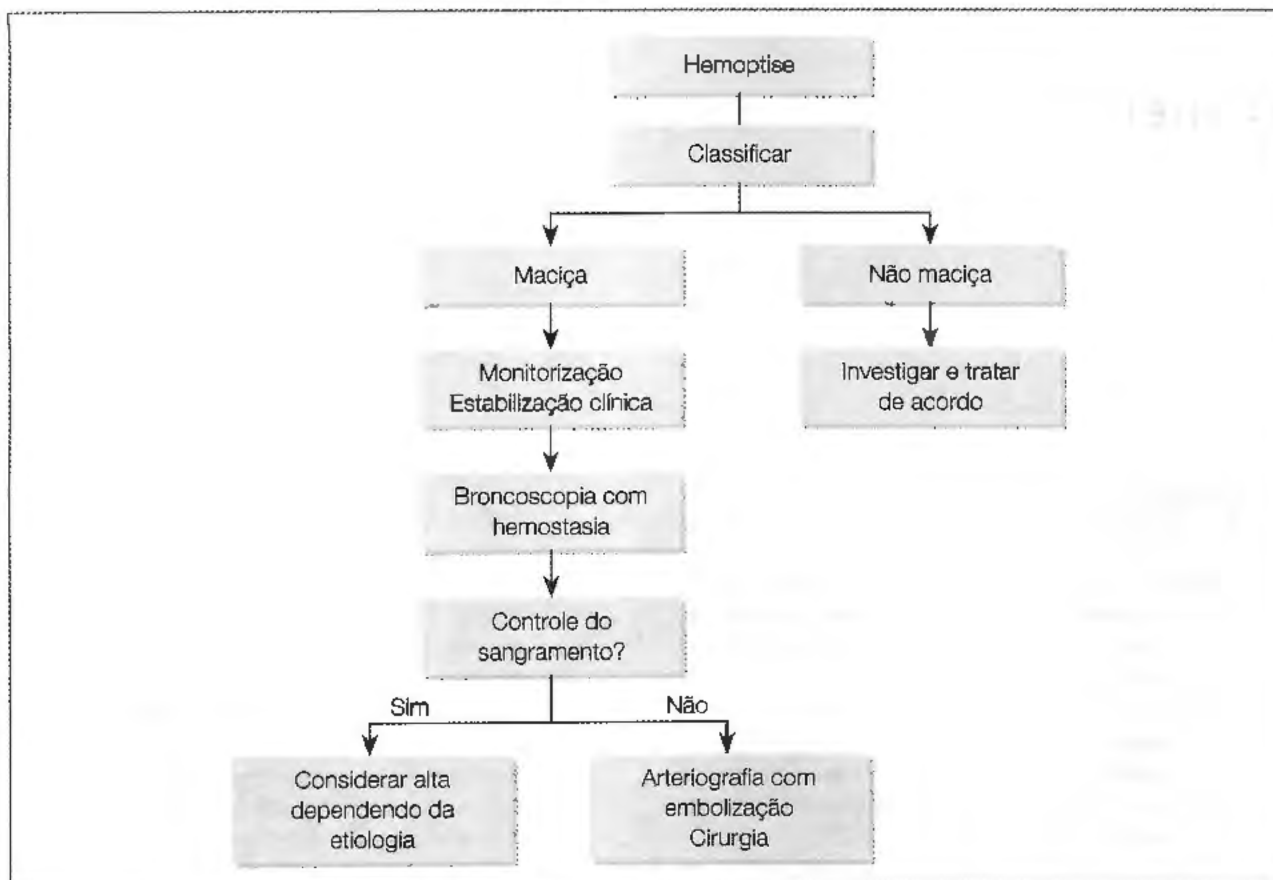


FIGURA 2 Manejo da hemoptise.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Brown III CA. Hemoptysis. In: Walls RM, Hockberger RS, Gausche-Hill M, et al. Rosen's emergency medicine. Philadelphia: Elsevier; 2018.
2. Ibrahim WH. Massive haemoptysis: the definition should be revised. Eur Respir J. 2008;32:1131.
3. Ingbar DH. Massive hemoptysis: causes. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 21 maio 2018.
4. Ingbar DH. Massive hemoptysis: initial managament. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 21 maio 2018.
5. Ingbar DH. Overview of massive hemoptysis. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 21 maio 2018.
6. Ingbar DH: Overview of massive hemoptises. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 15 jan. 2018.
7. Jean-Baptiste E. Clinical assessment and management of massive hemoptysis. Crit Care Med. 2000;28:1642.
8. Sakr L, Dutau H. Massive hemoptysis: an update on the role of bronchoscopy in diagnosis and management. Respiration. 2010;80:38.
9. Sims T. Hemoptysis. In: Tintinalli JE. Tintinalli emergency medicine. McGraw-Hill; 2016.
10. Weinberg SE. Evaluation and diagnosis of hemoptysis. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 21 maio 2018.

27

Diarreia aguda

Rodrigo Antonio Brandão Neto

Pontos importantes

- Diarreia aguda é definida por aumento do número de evacuações ou diminuição da consistência de fezes, sendo necessário um mínimo de três evacuações diárias.
- A duração do quadro é usualmente de 2-4 dias e deve ser menor que 2 semanas; pacientes com diarreia por períodos maiores apresentam diarreia persistente, já períodos maiores que 4-8 semanas definem diarreia crônica.
- Em 90% dos casos a diarreia aguda apresenta uma causa infecciosa e a ingestão de água e alimentos contaminados com microrganismos patogênicos é a principal forma de aquisição da doença.
- Quadros virais ocasionam náuseas e vômitos proeminentes e que, usualmente, aparecem antes da diarreia.
- Em pacientes com hipovolemia e com desidratação importante, considera-se coleta de sódio, potássio e função renal.
- Em pacientes com suspeita de diarreia inflamatória, o hemograma completo e provas inflamatórias como proteína C-reativa (apenas em pacientes graves) podem ser úteis.
- Exames de fezes incluem pesquisa de leucócitos fecais e coprocultura. Lactoferrina fecal e sangue oculto nas fezes são marcadores de diarreia inflamatória, mas pouco utilizados na prática.
- A maioria dos casos é autolimitada, sendo recomendada apenas hidratação oral.
- Antibióticos devem ser considerados em pacientes imunossuprimidos, com instabilidade hemodinâmica ou sinais de sepse e diarreia inflamatória. A ciprofloxacina em dose oral de 500 mg 12/12 horas ou 200 mg EV 12/12 horas ou cefalosporinas como cefuroxima 250-500 mg 12/12 horas ou ceftriaxone 2 g EV 1 x/dia são opções. O tempo recomendado de antibioticoterapia é de até 5 dias na maioria dos casos.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

Diarreia aguda é definida por aumento do número de evacuações ou diminuição da consistência de fezes, sendo necessário um mínimo de três evacuações diárias, segundo a definição da Organização Mundial da Saúde.

Algumas definições de diarreia utilizam o peso das fezes, considerando o volume fecal maior que 200-250 g/dia como compatível com quadro de diarreia, mas essa definição é pouco útil na prática.

Os pacientes que procuram o departamento de emergência com queixa de diarreia quase que invariavelmente referem alteração da consistência das fezes, não mostrando muita atenção à queixa quando ocorre o aumento de evacuações isoladamente.

A duração do quadro deve ser menor que 2 semanas para constituir diarreia aguda. Pacientes com diarreia por períodos maiores que este apresentam a chamada diarreia persistente, já períodos maiores que 4-8 semanas definem diarreia crônica.

Nos Estados Unidos ocorrem cerca de 500.000 hospitalizações ao ano e até 5.000 mortes relacionadas ao diagnóstico de diarreia.

Em 90% dos casos a diarreia aguda apresenta uma causa infecciosa e a ingestão de água e alimentos contaminados com microrganismos patogênicos é a principal fonte de transmissão da doença. No caso de diarreia aguda não infecciosa, é notável a ausência de sintomas constitucionais.

Mais de 80% dos casos são autolimitados, porém as diarreias agudas infecciosas ainda representam uma das 5 principais causas de mortalidade mundial, principalmente considerando os casos que ocorrem em países de poucos recursos.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

As diarreias agudas têm múltiplos mecanismos e etiologias. Em cerca de 90% dos casos a etiologia é infecciosa. Entre as causas não infecciosas se destacam o uso de medicações com substâncias osmóticas, síndromes de má-absorção (raramente causa de diarreia aguda). Deve-se lembrar ainda das doenças inflamatórias intestinais que usualmente cursam com diarreia crônica, mas podem ter apresentação aguda. A Tabela 1 sumariza as principais etiologias da diarreia aguda.

As diarreias associadas a toxinas ocorrem por aumento da secreção da mucosa intestinal, estimulada pelos produtos bacterianos. A diarreia nesses casos costuma ser precoce, podendo ocorrer em até poucos minutos após a ingestão. Assim, a instalação abrupta de quadro diarreico, de minutos até seis horas após a ingesta suspeita, sugere toxinas pré-formadas como causa mais provável, sendo *S. aureus* e *Bacillus cereus* as etiologias mais comuns.

Entre as causas virais, após a instituição da vacinação para o rotavírus, os vírus Norwalk ou o norovírus passaram a ser a principal causa de diarreia, podendo cursar com quadro hiperagudo de vômitos, com diarreia aparecendo horas depois, o que ajuda a diferenciar das diarreias mediadas por toxinas.

As diarreias que ocorrem entre 8 e 16 horas após a ingestão sugerem quadros virais ou por *Clostridium perfringens* e os quadros que aparecem em tempo maior sugerem infecções virais e principalmente bacterianas.

Uma evolução com sintomas sistêmicos, incluindo rigidez de nuca, é sugestiva de listeriose, lembrando que gestantes que fizeram consumo de leite não pasteurizado apresentam possibilidade 20 vezes maior de desenvolver infecção por listeria.

Além da divisão por agente etiológico, as diarreias podem ainda ser divididas conforme características e local anatomicamente provável.

De acordo com as características:

- Diarreia inflamatória: caracterizada por evacuações frequentes, usualmente de menor volume, com presença de produtos patógenos nas fezes, como muco, pus ou sangue. Febre é frequente, com temperaturas em torno de 38,5°C, toxemia, dor abdominal intensa e tenesmo. As fezes apresentam uma grande quantidade de leucócitos e de sangue quando avaliadas em exame coprológico. As causas mais frequentes são bactérias enteroinvasivas.
- Diarreia não inflamatória: fezes em grande volume e aquosas, usualmente se produtos patógenos, pode ter febre baixa. Causada principalmente por infecções virais.

De acordo com a localização:

- Alta: proveniente do intestino delgado, os episódios diarreicos são mais volumosos. Causa síndrome disabsortiva associada com esteatorreia. Cursa com diarreia não inflamatória.
- Baixa: evacuações em pouca quantidade, frequentes, associadas a tenesmo e urgência fecal. Associada principalmente a colites, quase sempre inflamatórias.

ACHADOS CLÍNICOS

Quadros virais em seu estágio inicial são associados a náuseas e vômitos proeminentes antes do aparecimento de diarreia. Outro sintoma frequente nesses pacientes é epigastralgia. O agente etiológico mais importante de gastroenterite infecciosa viral são os norovírus, anteriormente denominados vírus Norwalk. As infecções por esse agente são mais frequentes no inverno, com transmissão via alimentar e pessoa-pessoa e taxa de ataque alta acima de 50%. Usualmente os pacientes apresentam resolução completa dos sintomas em 3 dias. Os norovírus usualmente acometem crianças com mais de 4 anos de idade e adultos jovens.

TABELA 1 Principais etiologias de diarreias agudas

Causas não infecciosas	Vírus	Bactérias	Toxinas
• Medicações ou uso de outras substâncias osmóticas • Substâncias contendo magnésio • Síndrome de má-absorção • Medicações que causam diarreia por outros meios (principalmente antibióticos como clavulonato)	• Calicivírus, entre eles os norovírus (antes denominados Norwalk) • Rotavírus • Adenovírus • Astrovírus	• *Vibrio cholera* • *Escherichia coli* • *Shigella* • *Salmonella* • *Campylobacter* • *Yersinia enterocolitica* • *Clostridium perfringens* • *Klebsiella oxytoca*	• Estafilococos • *Clostridium* • *Bacillus cereus* • *E. coli*

Os rotavírus são outra causa de diarreia por vírus, podendo causar quadro semelhante ao dos norovírus, mas por vezes mais proeminente. Tipicamente se disseminam em meses de inverno e em crianças de 4 meses a 4 anos de idade. A maioria dos adultos infectados é assintomática ou pouco sintomática e sintomas dispépticos associados são frequentes.

Os pacientes devem ser avaliados em relação às medicações de que fazem uso, doenças associadas e se possível deve-se avaliar se familiares ou colegas de trabalho também apresentam sintomas similares. Pode-se verificar a história alimentar recente do paciente para identificar potencial fonte de contaminação (alimentos mal cozidos, restaurantes com pior higiene).

O exame físico deve procurar sinais de sepse, hipotensão ou desidratação e a propedêutica abdominal pode mostrar se existe defesa abdominal sugestiva de peritonismo.

A presença de febre, tenesmo e sangue nas fezes caracteriza uma diarreia inflamatória e aumenta a preocupação com o paciente e leva a consideração de terapia antibiótica. Algumas causas de diarreia com sangue podem piorar sua evolução com antibiótico. O exemplo clássico é a *Escherichia coli* êntero-hemorrágica, que cursa com diarreia sanguinolenta, mas usualmente sem febre e principalmente sem tenesmo (dor à evacuação). Outra característica desse tipo de diarreia é a ausência de leucócitos fecais. Quando nesses pacientes se faz uso de antibióticos ou agentes que diminuem a motilidade, como a loperamida, observa-se aumento da chance de complicações, como a púrpura trombocitopênica trombótica e síndrome hemolítico-urêmica.

Outra possibilidade diagnóstica é a de diarreia associada ao uso de antibióticos, que pode evoluir ou não com enterocolite. Os principais antibióticos descritos como causadores desse tipo de diarreia são a clindamicina, cefalosporinas, amoxacilina/clavulanato. Quando não é causada pelo *Clostridium difficile*, costuma ser um quadro leve e autolimitado, ocorrendo durante ou imediatamente após o curso de antibioticoterapia. Nesses pacientes o uso de probióticos poderia ter algum benefício, embora ainda sem evidência para que se possa fazer uma recomendação formal.

Colite pseudomembranosa, causada por *Clostridium difficile*, constitui a principal causa de colite infecciosa em pacientes hospitalizados, mas apenas 10-20% dos casos de diarreia associada a antibióticos. A transmissão dessa infecção nosocomial ocorre através das mãos de funcionários ou entre os próprios pacientes. A doença só ocorre após a administração de antibióticos, que levam a redução da flora intestinal normal, possibilitando a proliferação do *C. difficile*. Eles passam a produzir toxinas citopáticas que, quando em quantidade suficiente, causam a denominada colite pseudomembranosa. Em geral ocorre precocemente após o uso de antibióticos, mas é descrita até 6 meses após seu uso. A diarreia pode ser aquosa ou sanguinolenta e costuma vir acompanhada de dores abdominais e febre. Leucócitos e eritrócitos nas fezes são positivos.

Outra causa de diarreia, que merece comentários adicionais, é a cólera, causada pelo *Vibrio cholerae*, que dificilmente ocorre fora de regiões epidêmicas em países subdesenvolvidos. A diarreia é causada por uma enterotoxina que ativa a adenilato-ciclase intestinal, que aumenta a produção de AMP-cíclico. A cólera pode causar uma diarreia explosiva e fatal, que permanece mesmo após parada de ingestão alimentar com perda de volume de 1 litro por hora, podendo evoluir com morte em 3 horas. O uso de antibióticos, como ciprofloxacina por 2 a 3 dias, e a hidratação melhoram o prognóstico dos pacientes com sobrevida na maioria dos casos.

A giardíase em geral aparece com quadro crônico, mas ocasionalmente pode apresentar-se como quadro agudo ou subagudo. A quase totalidade dos casos é transmitida por água contaminada; sintomas como perda de peso e dor abdominal são frequentes, mas febre é incomum e a diarreia não costuma ser inflamatória. O diagnóstico pode ser feito por exame protoparasitológico de fezes ou sorologia e metronidazol 500 mg EV a cada 8 horas por 5-7 dias é o tratamento de escolha.

As manifestações são dependentes da etiologia específica da diarreia. A Tabela 2 sumariza os achados clínicos nas diferentes etiologias de diarreia aguda. A Tabela 3 associa os principais achados com etiologias potenciais de diarreia.

O tempo de instalação de diarreia pode sugerir a etiologia:

- Em até 6 horas: toxina pré-formada *S. aureus* e *Bacillus cereus*.
- 8-16 horas: vírus e *Clostridium perfringens*.
- Mais de 16 horas: infecções virais e bacterianas.

TABELA 2 Principais causas de diarreia e manifestações clínicas

Norovírus
▪ Apresentação aguda com vômitos
▪ Mais frequente no inverno
▪ Transmissão via alimentar e pessoa-pessoa
▪ Período de incubação: 1-2 dias
▪ Alta taxa de ataque: 50%
▪ Usualmente resolução completa em até 3 dias
▪ Sem testes específicos para o diagnóstico
Toxina por *S. aureus*
▪ Apresentação inicial com vômitos e dor abdominal em cólica
▪ Febre costuma ser baixa
▪ Recuperação em 12-48 horas
▪ Período de incubação de *S. aureus*: 1-6 horas
▪ Fonte em geral: dieta rica em proteínas
Rotavírus
▪ Semelhante ao norovírus em suas manifestações
▪ Epigastralgia é frequente
▪ Diarreia não inflamatória e autolimitada por 2-3 dias
▪ Pode ter febre baixa
▪ Quadro de intolerância a lactose transitória frequente após gastroenterite por rotavírus
Salmonelose
▪ Curso subagudo, febre por 1-2 dias, diarreia por 5-7 dias
▪ Pode evoluir com diarreia inflamatória
▪ Febre eventualmente alta
▪ Transmissão por ovos e quase todos os tipos de alimento, além de transmissão interpessoal
▪ Pode cursar com bacteremia e febre tifoide
Campylobacter jejunii
▪ Incidência de 12,7 casos/100.000 pessoas ao ano
▪ Sintomas constitucionais precedem o aparecimento de diarreia
▪ Diarreia sanguinolenta inicia 2-3 dias depois da diarreia aquosa
▪ Complicações: artrite reativa, síndrome de Guillain-Barré
▪ Bactéria permanece por 4-5 semanas nas fezes e pode ocorrer reinfecção
Shigelose
▪ Quadro semelhante ao do *Campylobacter*
▪ Tenesmo frequente durante a evolução
▪ Pacientes mais severamente doentes apresentam probabilidade maior de shigelose
▪ Dor abdominal frequente
▪ Leucocitose na maioria dos casos

(continua)

TABELA 2 Principais causas de diarreia e manifestações clínicas *(continuação)*

▪ Altamente infecciosa
▪ Cultura é o padrão-ouro para o diagnóstico
▪ Tratamento: ciprofloxacina
E. coli enterotoxigênica
▪ Período de incubação rápido de 12-24 horas, compatível com toxinas
▪ Diarreia secretória devido a toxinas que estimulam guanilciclase e adenilciclase com perda de cloro
▪ Diarreia aquosa, não inflamatória e em grande volume
▪ Importante causa de diarreia de viajantes
▪ Sem indicação de antibióticos de rotina
E. coli O 157: êntero-hemorrágica
▪ Diarreia com dor abdominal, principalmente em quadrante inferior direito
▪ Diarreia sanguinolenta é comum
▪ Náuseas, vômitos e febre incomuns
▪ 1,3 caso/100.000 pessoas ao ano
▪ Principalmente em crianças
▪ 5% dos casos evoluem com púrpura trombocitopênica trombótica (PTT)
▪ 4 subtipos
▪ Tratamento controverso, potencial de aumentar casos de PTT
E. coli O 104:H4
▪ Descoberta recente, associado a 3.222 casos na Alemanha com 39 mortes
▪ 25% evoluíram com síndrome hemolítico-urêmica
▪ PI: em média 8 dias
▪ Diarreia sanguinolenta na maioria dos casos
▪ Vômitos frequentes em crianças
▪ *Yersinia* enterocolítica
▪ Período de incubação de 1 a 2 dias
▪ Diarreia inflamatória com leucócitos fecais positivos, associada com adenopatia e ileíte, pode mimetizar apendicite
▪ Dor abdominal pode ser persistente
▪ Tratamento de escolha: Bactrim® ou quinolonas
Clostridium difficile
▪ 10-20% dos casos de diarreia associada a antibióticos
▪ Pode ocorrer 6 meses após o uso de antibióticos
▪ Causado por toxinas: pode evoluir com diarreia severa
▪ Pesquisa de toxina para diagnóstico
▪ Sintomas persistentes são indicação de sigmoidoscopia
▪ Recidiva em 20-25% dos casos

(continua)

TABELA 2 Principais causas de diarreia e manifestações clínicas *(continuação)*

▪ Descontinuar antibióticos
▪ Metronidazol VO ou vancomicina VO
▪ Evitar antidiarreicos
Giardia lamblia
▪ Pode apresentar-se com quadro crônico ou agudo
▪ Maioria dos casos por ingestão de água contaminada
▪ Diarreia, perda de peso, dor abdominal são manifestações frequentes
▪ Febre é incomum
▪ PPF e sorologia para diagnóstico
▪ Tratamento com metronidazol via oral

EXAMES COMPLEMENTARES

A maioria dos pacientes não tem necessidade de exames complementares. Pacientes com comorbidades, toxemiados, com hipotensão, diarreia inflamatória importante e imunodeprimidos têm indicação da realização de exames complementares que incluem: hemograma completo, eletrólitos e função renal. Pode-se considerar proteína C-reativa (apenas em pacientes graves).

Exames de fezes incluem leucócitos fecais, que são frequentemente positivos em pacientes com diarreia inflamatória. A presença de leucócitos fecais sugere agentes etiológicos como *Shigella*, *Campylobacter* e *E. coli* enteroinvasiva. Lactoferrina fecal, calprotec-

TABELA 3 Achados clínicos e potenciais etiologias de diarreia

Achado clínico	Etiologias potenciais
Diarreia persistente ou crônica	*Cryptosporidium*, *Giardia*, *Cyclospora cayertanensis*, *Entamoeba hystolytica*
Presença de sangue nas fezes	*E. coli* produtora de shiga toxina (ECTS ou STEC), *Shygella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Entamoeba hystolytica*, *non cholera Vibrio species*, *Yersinia*
Febre	Pode ocorrer em diarreias infecciosas, mas mesmo quadros virais podem cursar com febre. Pacientes toxemiados e com altas temperaturas podem ter infecção por bactérias invasivas ou *E. histolytica*
Dor abdominal	*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia*, *Clostridium difficile*
Dor abdominal severa com fezes sanguinolentas	STEC, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia*
Dor abdominal persistente e febre	*Y. enterocolitica*
Náuseas e vômitos há < 24 horas	Toxina *S. aureus*, toxina *Bacillus cereus*
Diarreia e dor abdominal em cólica por 1 a 2 dias	*Clostridium perfringens* ou *B. cereus*
Vômitos e diarreia não sanguinolenta com duração de 2 ou 3 dias ou menos	Norovírus (febre de baixo grau presente em 40% dos pacientes)
Diarreia crônica aquosa	Síndrome de intestino irritável
Eritema nodoso	*Yersinia*, *Campylobacter*, *Shigella*, *Salmonella*
Síndrome de Guillain-Barré	*Campylobacter*
Glomerulonefrite	*Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia*
Síndrome hemolítico-urêmica	STEC, *Shigella dysenteriae*
Nefropatia por IgA	*Campylobacter*
Artrite reativa	*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia*
Síndrome de intestino irritável após diarreia infecciosa	*Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, STEC, *Giardia*
Perfuração intestinal	*Salmonella* incluindo *typhi*, *Shigella*, *Yersinia*, *E. histolytica*
Aortite e osteomielite	*Salmonella*, *Yersinia*

tina fecal e sangue oculto nas fezes são marcadores de diarreia inflamatória. Esses exames são pouco utilizados na prática e não recomendados de rotina.

A coprocultura e eventualmente hemoculturas são necessárias para o diagnóstico etiológico dos quadros diarreicos e são indicadas em imunodeprimidos, pacientes com quadro de hipotensão e toxemia ou que não responderem a antibioticoterapia empírica.

Deve-se considerar exame protoparasitológico de fezes em diarreia persistente (> 7 dias), diarreia severa em homossexuais, surtos comunitários por fonte de água e diarreia sanguinolenta com pesquisa de leucócitos fecais negativa.

Em pacientes com uso de antibiótico recente deve ser considerado o diagnóstico de toxina por *Clostridium difficile*. O diagnóstico definitivo é feito pela pesquisa das toxinas A e B do *Clostridium* nas fezes. A pesquisa pelo ELISA tem uma sensibilidade de 92% e especificidade de quase 100%. As culturas não devem ser utilizadas para diagnóstico, pois podem detectar *Clostridium* sem toxina funcional. Outros exames são dependentes de características específicas da apresentação. A Tabela 4 sumariza as indicações de investigação etiológica nas diarreias infecciosas agudas.

TABELA 4 Indicações de investigação etiológica da diarreia aguda

▪ Diarreia aquosa profusa com sinais de hipovolemia
▪ Presença de produtos patógenos
▪ Temperatura > 38,5°C
▪ Dor abdominal severa
▪ Uso recente de antibióticos ou hospitalização recente
▪ Idosos ou imunocomprometidos
▪ Sinais sistêmicos de doença

Deve-se considerar a realização de procedimentos endoscópicos quando:

- Diferenciar doença inflamatória intestinal de doença infeciosa.
- Diagnóstico de colite pseudomembranosa.
- Pacientes imunocomprometidos com risco de infecção oportunista.
- Suspeita de colite isquêmica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Diversas patologias podem cursar com quadro diarreico associado, sem que esta seja a manifestação principal. Entre essas condições incluem-se doença celíaca, doença diverticular e angina mesentérica, entre outras condições.

O diagnóstico diferencial entre as diferentes causas de diarreia aguda já foi discutido na seção de achados clínicos e de etiologia.

TRATAMENTO

O tratamento é principalmente de suporte, com a desidratação representando a causa de 50% das mortes. Assim, a hidratação é muito importante no manejo desses pacientes.

A terapia de reidratação oral é a escolha, sendo eficaz em mais de 90% dos casos, com a hidratação parenteral sendo reservada para casos com hipotensão, taquicardia e desidratação grave.

A hidratação parenteral, indicada em pacientes hipotensos e taquicárdicos, é feita com soluções isotônicas, em volume de 15-20 mL/kg e repetida se necessário.

O tratamento sintomático de vômitos pode ser realizado com metoclopramida ou ondansetrona EV ou por via oral.

A dor abdominal associada pode ser medicada com sintomáticos como hioxina/dipirona.

É importante, também, sempre descartar patologias cirúrgicas na avaliação desses pacientes.

Quanto ao tratamento sintomático da diarreia, a loperamida é um medicamento seguro e pode ser usado em dose inicial de 4 mg VO (2 cps) e repetido 1 cp a cada evacuação, com dose máxima de 16 mg ao dia. Não se deve utilizar a medicação em diarreia inflamatória e pode aumentar a possibilidade de ocorrer PTT.

O uso de probióticos como *Saccharomyces boulardii* em dose de 200 mg VO a cada 12 horas não tem benefício comprovado na literatura.

O uso de inibidores da encefalinase, como o racecadotril (50 mg a cada 8 horas), também não tem benefício e não é recomendado.

Após quadros de diarreia aguda podem ocorrer casos transitórios de deficiência de lactase, particularmente na população asiática, em que a deficiência parcial ou total da lactase é frequente. No entanto, mesmo na população caucasiana, em que sua deficiência é mais rara, é descrita em 25% dos adultos e pode ser piorada pela diarreia.

Em geral, a deficiência de lactase apresenta-se como sintoma crônico, mas sempre após diarreia aguda recomenda-se evitar laticínios, com retorno deles após 2 semanas.

O uso de antibióticos nesses pacientes é tópico de alguma controvérsia.

As diretrizes americanas de diarreia infecciosa aguda não recomendam o uso de antibióticos em pacientes imunocompetentes que aguardam resultados de exames para procura da etiologia da diarreia, exceto em:

- Crianças com < 3 meses de idade com alta probabilidade de etiologia bacteriana.
- Pacientes com diarreia de característica inflamatória com febre alta e probabilidade de diagnóstico de *Shigella*.
- Pacientes retornando de viagens internacionais com temperatura > 38,5°C e sinais de sepse.
- Os antibióticos também devem ser considerados em pacientes imunossuprimidos com diarreia de características inflamatórias.
- O esquema empírico para a maioria dos pacientes com diarreia infecciosa aguda pode incluir uma das alternativas abaixo:
  - Ciprofloxacina em dose oral de 500 mg 12/12 horas ou EV 200 mg 12/12 horas.
  - Cefalosporinas como cefuroxima 250-500 mg 12/12 horas ou ceftriaxone 2 g EV 1 x/dia.

O tempo recomendado de antibioticoterapia é de até 5 dias na maioria dos casos. A vancomicina oral ou o metronidazol podem ser opções em pacientes com infecção pelo *Clostridium difficile*.

INDICAÇÕES DE INTERNAÇÃO, TERAPIA INTENSIVA E SEGUIMENTO

Os pacientes com sintomas sépticos e disfunção renal têm indicação de internação hospitalar, que pode também ser considerada em pacientes imunossuprimidos.

Os pacientes raramente necessitam de recursos de terapia intensiva. A maioria das causas de diarreia aguda é autolimitada e não tem necessidade de seguimento ambulatorial.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. Clin Infect Dis. 2001;32:331.
2. La Roque RL, Harris JB. Approach to the acute diarrhea in resource rich settings. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 24 maio 2018.
3. Musher DM, Musher BL. Contagious acute gastrointestinal infections. N Engl J Med. 2004;351:2417.

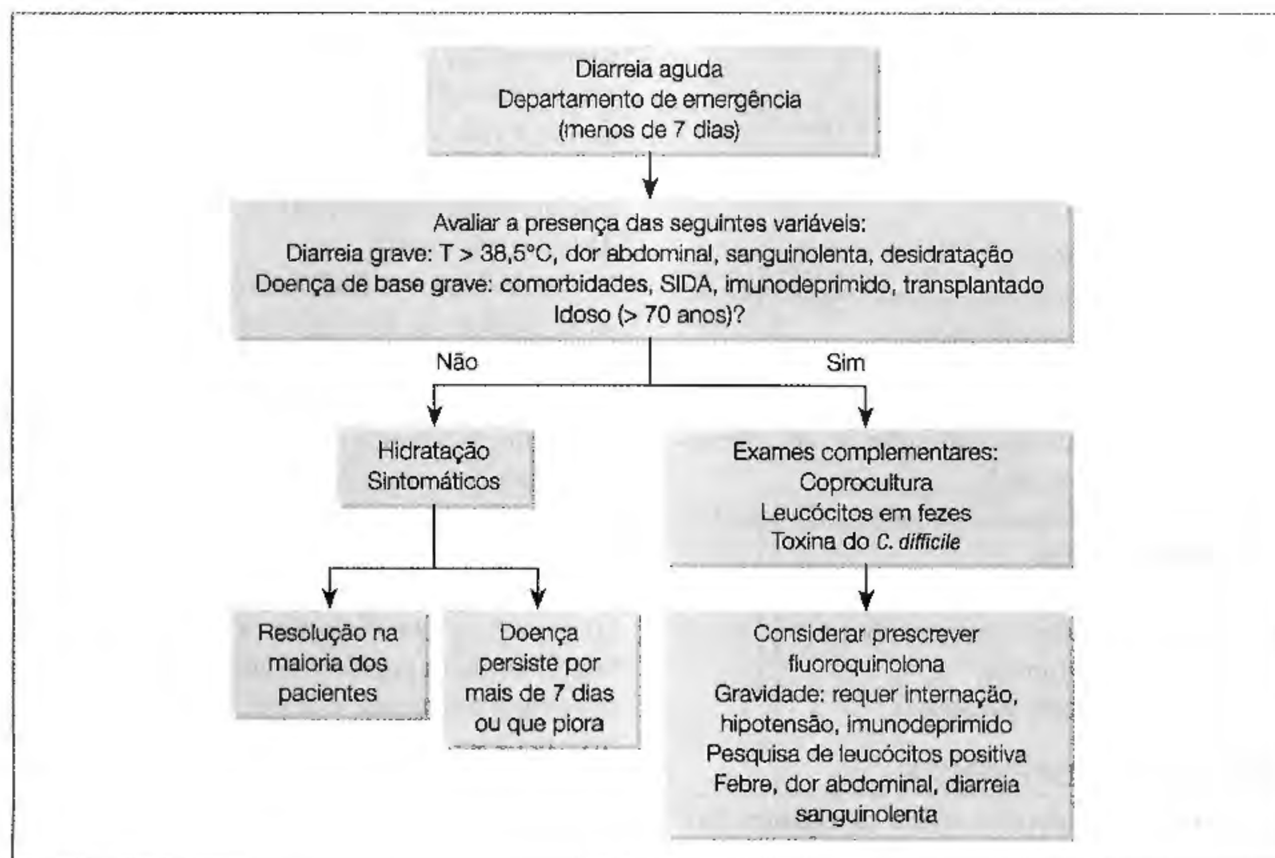


FIGURA 1 Diarreia aguda.

4. Riddle MS, DuPont HL, Connor BA. ACG clinical guideline: diagnosis, treatment, and prevention of acute diarrheal infections in adults. Am J Gastroenterol. 2016;111:602.
5. Shane AL, Mody RK, Crump JA, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America clinical practice guidelines for the diagnosis and management of infectious diarrhea. Clin Infect Dis. 2017;65:e45.
6. Thielman NM, Guerrant RL. Clinical practice. Acute infectious diarrhea. N Engl J Med. 2004;350:38.

28

Icterícia

Rodrigo Antonio Brandão Neto
Fabio Pires de Souza Santos
Erika Satomi

Pontos importantes

- Icterícia é um achado de exame físico em que se encontra uma coloração amarelada da pele, conjuntiva e mucosas em decorrência do acúmulo de bilirrubina.
- A bilirrubina é um metabólito da degradação do grupo heme e pode ser dividida em não conjugada ou indireta ou bilirrubina conjugada ou direta.
- O aumento predominante de bilirrubina não conjugada (indireta) é causado por aumento da produção de bilirrubina, diminuição da captação ou da conjugação pelo fígado. O aumento da produção de bilirrubina ocorre por hemólise, extravasamento de sangue nos tecidos e diseritropoiese.
- O aumento predominante de bilirrubina conjugada (direta) é causado por doenças hepáticas ou obstrução de vias biliares.
- As principais causas de icterícia incluem hepatites, cálculos em vias biliares, câncer de pâncreas, colangite esclerosante primária, cirrose biliar primária e, em áreas endêmicas, leptospirose, febre tifoide e malária.
- Deve-se no departamento de emergência (DE) procurar sinais de gravidade como hipotensão, alteração do nível de consciência, febre, dor abdominal, sangramentos e insuficiência respiratória.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

A icterícia é um achado de exame físico em que se encontra uma coloração amarelada da pele, conjuntiva e mucosas em decorrência do acúmulo de bilirrubina.

A bilirrubina é um metabólito da degradação do grupo heme e pode ser dividida em não conjugada ou indireta ou bilirrubina conjugada ou direta.

Apesar de icterícia e hiperbilirrubinemia serem termos que muitos consideram sinônimos, a icterícia só é detectável clinicamente em níveis de bilirrubina acima de 2 a 3 mg/dL, ou seja, níveis pelo menos 2 a 3 vezes superiores aos limites da normalidade.

Na presença de doenças hepáticas e obstrução de vias biliares esperamos aumento da bilirrubina direta, enquanto nas alterações de metabolismo, exceto em algumas alterações de conjugação, o predomínio é de bilirrubina indireta. Algumas doenças cursam tanto com aumento de bilirrubina conjugada como não conjugada (p. ex., anemia falciforme).

Na maioria dos casos, a avaliação não é urgente, mas pode representar uma emergência médica em algumas situações, como hemólise maciça (sepse, infecção por *Clostridium* e malária), colangite e hepatite fulminante.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

A bilirrubina é um produto da degradação do heme, que é encontrado na hemoglobina (responsável por 90% da produção do heme) e em outras proteínas, como mioglobina, citocromos, catalase e peroxidase.

Existem duas principais enzimas que degradam o grupo heme e levam a formação de bilirrubina não conjugada: heme-oxigenase e biliverdina-reductase (Figura 1).

A bilirrubina não conjugada circula ligada à albumina no plasma, o que impede o seu clareamento pelo rim. É então transportada para os sinusoides hepáticos, onde o complexo albumina-bilirrubina é desfeito, e a bilirrubina é capturada pelo hepatócito através de difusão passiva (sem gasto energético e com possibilidade de ser bidirecional). Como a bilirrubina não conjugada é insolúvel na

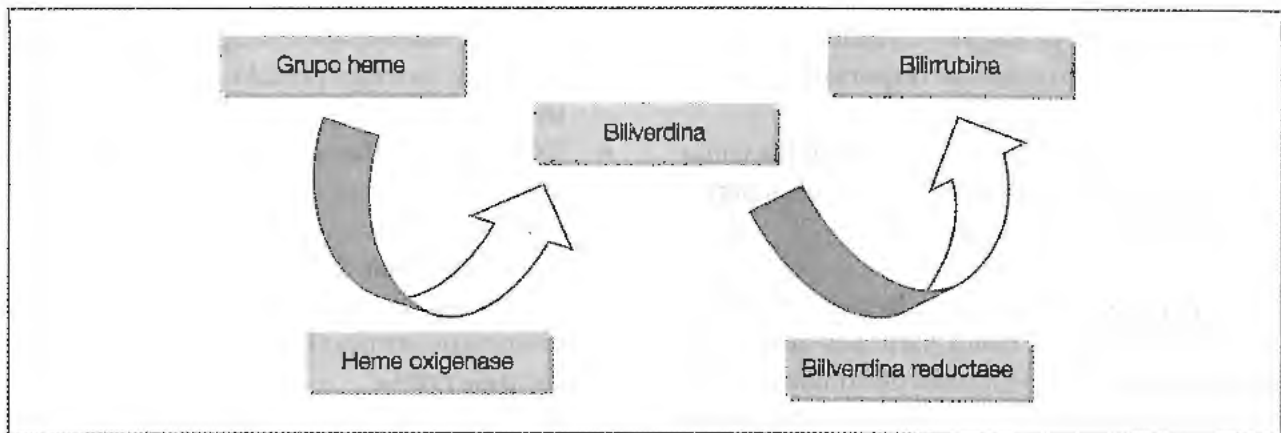


FIGURA 1 Metabolismo e síntese da bilirrubina.

água e neurotóxica, a conversão para uma forma hidrossolúvel é essencial para excreção pelo fígado. Essa conversão é realizada através da conjugação da bilirrubina com o ácido glucurônico. Uma vez formada a bilirrubina direta ou conjugada, a sua excreção é através dos canalículos biliares por meio de transporte ativo. A bilirrubina excretada na bile (98% dela conjugada) é degradada no cólon, se transformando em urobilinogênio e estercobilinogênio. Uma pequena quantidade de urobilinogênio é absorvida, passa pela recirculação êntero-hepática e é excretada pelos rins. As Figuras 1 e 2 sumarizam o metabolismo da bilirrubina.

As icterícias podem ser causadas pelos seguintes mecanismos:

- Aumento predominante de bilirrubina não conjugada (indireta): causado por aumento da produção de bilirrubina, diminuição da captação ou conjugação pelo fígado. O aumento da produção de bilirrubina ocorre por hemólise, ex-

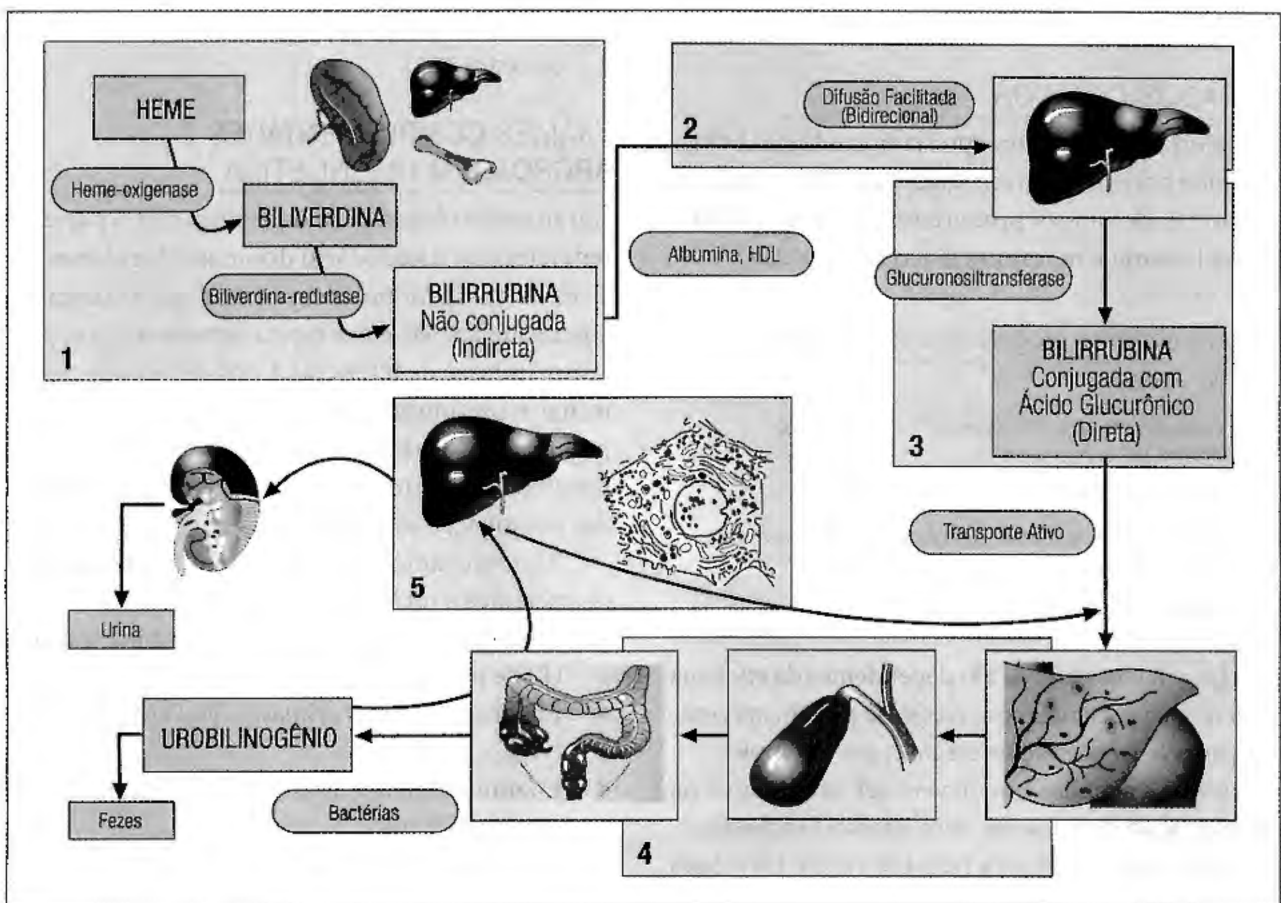


FIGURA 2 Metabolismo da bilirrubina.

travasamento de sangue nos tecidos, diseritropoiese ou situações de importante estresse clínico, como sepse.

- Aumento predominante de bilirrubina conjugada (direta): causado por doenças hepáticas ou obstrução de vias biliares.

O diagnóstico diferencial do paciente com icterícia é vasto, mas a maior parte dos casos é causada por um número limitado de etiologias. A Tabela 1 sumariza as principais causas de icterícia que representam mais de 95% dos diagnósticos nestes pacientes.

TABELA 1 Principais causas de icterícia

Hepatite aguda viral	Doença hepática alcoólica
▪ Hepatite crônica	▪ Doença hepática por drogas
▪ Cálculos de vias biliares e complicações	▪ Câncer de pâncreas
▪ Cirrose biliar primária	▪ Colangite esclerosante primária
▪ Áreas endêmicas: leptospirose, malária, febre amarela, febre tifoide	

ACHADOS CLÍNICOS

A maioria dos pacientes apresenta etiologias benignas, que podem ser investigadas ambulatorialmente. No DE devem ser procurados sinais de gravidade na história e no exame físico (Tabela 2).

TABELA 2 Sinais de gravidade das icterícias

▪ Hipotensão
▪ Alteração do nível de consciência e sinais de encefalopatia hepática
▪ Febre e dor abdominal
▪ Sangramento (epistaxe, gengivorragia, hematêmese, hemoptise etc.)
▪ Insuficiência respiratória

Os achados clínicos são dependentes da etiologia da icterícia; pacientes com colestase podem apresentar prurido e escoriações na pele, por exemplo.

Outros achados que devem ser valorizados na investigação do paciente com icterícia incluem:

- Fatores de risco para hepatite viral e HIV (uso de drogas IV, múltiplos parceiros sexuais, histórico de transfusão de sangue antes de 1990, tatuagens, *piercings*, privados de liberdade, profissionais de saúde).
- Uso de medicações ou transfusão de sangue recente.
- Uso de álcool.
- História familiar de icterícia.
- Antecedente de doença hepática e vias biliares.
- História de doenças hemolíticas.
- Cirurgia prévia.
- Gestação (síndrome HELLP).
- Sintomas sugestivos de neoplasia (anemia, perda ponderal, caquexia).
- Febre, dor abdominal.
- Presença de acolia fecal e colúria.
- Mialgias (leptospirose, febre amarela).
- Ascite (sugere hepatopatia como causa).
- Hepatomegalia ou esplenomegalia.
- Sinais de hipertensão portal.
- Sinais de hepatopatia crônica (teleangiectasias, ginecomastia, eritema palmar).
- Sinais de ingesta alcoólica (aumento de parótidas, contratura de Dupuytren).
- Sinais de doenças específicas (anel de Kayser-Fleischer da doença de Wilson, pigmentação da pele na hemocromatose, sinais de insuficiência cardíaca etc.).

EXAMES COMPLEMENTARES E ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

Em primeiro lugar, para determinar se o paciente tem icterícia, é necessário dosar as bilirrubinas séricas. A dosagem pode confirmar que a coloração amarelada da pele é por hiperbilirrubinemia e, portanto, trata-se de icterícia. A dosagem pode determinar o predomínio de bilirrubinas diretas (conjugadas) ou indiretas (não conjugadas), o que interfere nos exames complementares solicitados e na investigação etiológica.

Alguns exames iniciais são indicados em todos os pacientes e incluem:

- Bilirrubina total e frações: bilirrubina indireta (BI) e bilirrubina direta (BD).
- Enzimas hepáticas celulares: TGO (AST) e TGP (ALT).
- Enzimas canaliculares: fosfatase alcalina (FA) e gama-GT (GGT).
- Hemograma completo.
- Coagulograma: TP e TTPA.

Exames adicionais são dependentes de qual tipo de bilirrubina está aumentado e da potencial suspeita diagnóstica. Em pacientes com aumento de bilirrubina indireta, a primeira hipótese diagnóstica é que esteja ocorrendo hemólise (Tabela 3).

TABELA 3 Exames solicitados na suspeita de hemólise

Hemograma completo	Avaliar a presença de anemia e plaquetopenia, lembrar que a plaquetopenia pode estar associada a doenças como a púrpura trombocitopênica trombótica
Reticulócitos	Quando aumentados, sugerem a presença de hemólise
LDH	Aumento sugere hemólise
Haptoglobina	Diminuição sugere hemólise
Esquizócitos	A presença demonstra hemólise intravascular (malária, microangiopatias trombóticas etc.)
Teste de Coombs	Positivo na anemia hemolítica autoimune

Outros mecanismos de aumento de bilirrubina indireta além da hemólise devem ser considerados e incluem:

- Diminuição da captação da bilirrubina: ocorre em pacientes com *shunts* portossistêmicos, medicações e na síndrome de Gilbert.
- Defeitos de conjugação da bilirrubina: podem ser adquiridos ou hereditários. Entre as causas adquiridas temos doença de Wilson, hipertireoidismo, hepatite crônica persistente e síndrome de Lucy-Driscoll. Entre as causas hereditárias pode-se citar a síndrome de Crigler-Najjar e a doença de Gilbert.

Pacientes com hiperbilirrubinemia direta apresentam dois potenciais mecanismos de aparecimento, que são:

- Obstrução de vias biliares: ocorre principalmente devido a cálculos na árvore biliar, neoplasias pancreáticas ou biliares, colangiopatia associada ao HIV e parasitoses, principalmente a ascaridíase. Caracteristicamente esses pacientes apresentam aumento predominante de enzimas canaliculares, com fosfatase alcalina usualmente > 2 vezes os valores das transaminases.
- Lesão hepatocelular: as principais causas são hepatites virais, hepatites medicamentosas, esteatose hepática não alcoólica, cirrose biliar primária, doenças infiltrativas hepáticas e reação enxerto-hospedeiro. Esses pacientes caracteristicamente apresentam aumento das enzimas hepatocelulares. As transaminases, como a ALT, cursam com níveis > 2 vezes os valores da fosfatase alcalina. As Tabelas 4 e 5 sumarizam os

TABELA 4 Exames solicitados na suspeita de lesão hepatocelular

▪ Transaminases
▪ LDH
▪ Função renal
▪ Tempo de protrombina, fator V e albumina: indicativos de gravidade de doença hepática

TABELA 5 Exames sugeridos para suspeita de obstrução biliar

Fosfatase alcalina e gama-GT	Costumeiramente aumentados, marcadores de colestase
Ultrassonografia de vias biliares	Sensibilidade para detectar dilatação e obstrução biliar de 55 a 90%, sensibilidade é maior conforme o nível de bilirrubinas e o maior tempo de sintomas. Exame barato e não invasivo
Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE)	Permite visualização direta da árvore biliar e do ducto pancreático Exame de escolha na suspeita de coledocolitíase Superior ao USG e TC para visualizar compressão extrínseca das vias biliares Pode realizar intervenção terapêutica (papilotomia, extração de cálculos) Usualmente realizada após USG demonstrar dilatação das vias biliares ou se persiste a suspeita diagnóstica de obstrução de vias biliares em paciente com USG normal Mortalidade associada ao procedimento de 0,2%, com 3% dos pacientes evoluindo com complicações como sangramento, colangite e pancreatite
Tomografia de abdome	Maior utilidade para avaliar lesões ocupadoras de espaço, como neoplasias e doenças hepáticas infiltrativas

TC: tomografia computadorizada; USG: ultrassonografia.

exames que devem ser solicitados em pacientes com suspeita de obstrução de vias biliares e com lesão hepatocelular.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Em pacientes com coloração amarelada da pele é preciso confirmar icterícia. Outras condições podem cursar com essa característica, como hiperbetacarotenemia e hipotireoidismo.

As principais etiologias de icterícia já foram citadas, mas algumas patologias merecem comentários adicionais.

Febre amarela

Os vetores da febre amarela são os mosquitos *Aedes aegypti* e *Haemagogus*. O agente causal é um vírus hepatotrópico da família *Flaviviridae*, que leva o mesmo nome da doença.

A febre amarela é uma doença grave, com muitos casos de evolução letal geralmente em 7 a 11 dias. Os pacientes evoluem com hepatite fulminante e coagulopatia grave com lesão renal aguda, coma e manifestações hemorrágicas. Os pacientes podem ter desde infecções assintomáticas ou pouco sintomáticas até quadros fulminantes com a tríade clássica de icterícia, albuminúria e hemorragias.

O quadro clínico inicial é de cefaleia intensa, febre alta, vômitos e hemorragia conjuntival, 3-6 dias após a infecção. Esse quadro apresenta duração rápida de horas a alguns dias. A doença é bifásica, com curto período de remissão e piora progressiva da icterícia, confusão mental e crises convulsivas. Inicialmente, os pacientes apresentam taquicardia, mas por volta do segundo dia de doença pode ocorrer dissociação entre pulso e temperatura, com bradicardia relativa (sinal de Faget).

O diagnóstico virológico é o padrão-ouro, e pode ser feito através dos seguintes métodos: isolamento do vírus da febre amarela ou detecção de antígenos ou nucleídeos virais.

O tratamento é apenas de suporte, sem medicações específicas contra a doença. As medidas profiláticas incluem o controle do vetor e a vacinação para viajantes para áreas de risco.

Malária

Principal doença parasitária no mundo. No Brasil, acomete principalmente estados da região Norte e Centro-Oeste, sendo transmitida por fêmeas de mosquitos do gênero *Anopheles*. O antecedente epidemiológico é muito importante: o paciente está ou esteve em uma área endêmica até há 1 ou 2 meses. O período de incubação é de 9-14 dias para o *Plasmodium falciparum*, 12-17 dias para o *P. vivax*, de 18-40 dias para o *P. malariae* e 16-18 dias para o *P. ovale*. O *Plasmodium falciparum* é causador da "terçã maligna", *P. vivax é* causador da "terçã benigna", *P. malariae* está em extinção no Brasil e o *P. ovale* existe apenas na África.

O quadro clínico inclui sintomas prodrômicos por cerca de 3 dias antes da febre típica. Geralmente há uma sensação de mal-estar, apatia, sonolência alternada com agitação ou inquietação, anorexia, cefaleia, náusea e vômitos. Pode haver febre baixa nesta fase. Depois surgem os paroxismos de febre, que podem ser típicos ou não. O paroxismo febril ocorre com periodicidade própria da espécie (72 horas para o *P. falciparum* e *P. malariae* e 48 horas para os demais), mas nos primeiros dias de sintomas essa periodicidade não ocorre.

No paroxismo típico, subitamente aparecem sensação de frio, sudorese e intenso mal-estar, dor de cabeça e mialgia generalizada. A tríade malárica típica é febre, calafrio e cefaleia. Durante a febre pode haver artralgia, náusea, vômitos e diarreia, tonturas, tosse, dispneia, dor abdominal, mialgias, palidez, icterícia, hipoglicemia e anemia grave. A crise dura um tempo variável e melhora com uma crise de sudorese profusa e cessação progressiva do mal-estar. Entre as crises o paciente sente uma certa fadiga, mas o estado geral é mantido.

Os pacientes com malária por *Plasmodium falciparum* podem desenvolver complicações, que incluem: injúria renal aguda e necrose tubular aguda; síndrome da angústia respiratória aguda (SARA); coagulação intravascular disseminada e malária cerebral: complicação grave caracterizada por coma ou rebaixamento dos níveis de consciência (pelo edema cerebral). Outros sintomas da malária cerebral incluem: cefaleia, náusea, vômitos, tremores, estrabismo, confusão, delírio, disartria, paresias, hemiparesias, alterações de comportamento, cegueira, convulsões, uremia e hipoglicemia. No edema cerebral da malária, a administração de corticoides é contraindicada, pois prolonga o coma.

O diagnóstico da malária se baseia no achado do parasita na circulação periférica, que pode ser obtido por esfregaços ou por gota espessa, com a sensibilidade do primeiro sendo superior. Achados laboratoriais incluem:

- Anemia normocítica normocrômica e progressiva.
- Leucopenia com linfocitose e monocitose.
- Plaquetopenia que melhora rapidamente com o tratamento.
- Aumento discreto de transaminases: predomínio do aumento de bilirrubina indireta, embora a malária também possa levar a lesão hepatocelular.
- Hipoglicemia e acidose lática nas formas mais graves. A Tabela 6 define os critérios para malária grave.

O tratamento é realizado com agentes antimaláricos e medidas de suporte. O *Plasmodium falciparum* em suas formas mais graves deve ser tratado com artesunato.

Febre tifoide

Doença invasiva, septicêmica, causada por *Salmonella typhi*. O organismo classicamente responsável pela síndrome da febre entérica é a *S. typhi* entérica (anteriormente *S. typhi*). Outros sorotipos de *Salmonella*, particularmente *S.* entérica sorotipo *paratyphi* A, B, ou C podem provocar uma síndrome semelhante.

O início dos sintomas ocorre de 5 a 21 dias (em média 12 dias) após a ingestão do microrganismo via alimentos ou água contaminados.

O quadro clínico é usualmente de 4 semanas. A maioria dos pacientes com febre tifoide apresenta-se com dor abdominal, febre, calafrios e outros sintomas sistêmicos como mialgia, cefaleia, astenia e mal-estar. Na primeira semana de doença, os pacientes apresentam quadro de febre com piora progressiva e pode ocorrer bacteremia. Hepatomegalia é frequente e esplenomegalia ocorre em 70% dos casos, adenomegalia é menos frequente. No período prodrômico, ocorre febre ascendente e contínua, mialgia, cefaleia, astenia e mal-estar. A roséola tífica é um exantema de tronco raro e pode aparecer no período prodrômico da doença. Nas semanas 1 a 3 o paciente se estabiliza, mas permanece com febre alta mantida e bradicardia relativa (sinal de Faget). Há alteração do hábito intestinal (obstipação nos adultos e diarreia nas crianças), posteriormente pacientes obstipados apresentam diarreia profusa e esverdeada. Geralmente há melhora progressiva na quarta semana.

O diagnóstico pode ser realizado com coleta de hemocultura (sensibilidade de 75%), coprocultura (pode ser colhida da 2ª-5ª semana) e mielocultura (exame com sensibilidade de 90%). Os exames sorológicos são de utilidade clínica limitada. O diagnóstico de febre tifoide é muitas vezes baseado em manifestações clínicas isoladamente.

Os pacientes podem apresentar complicações significativas, incluindo enterorragia (3-10% dos casos) e perfuração intestinal (3% dos casos), que classicamente ocorre na quarta semana.

O tratamento é realizado com hidratação venosa e antibioticoterapia. Opções para tratamento incluem:

- Ciprofloxacina (500 mg 2 x/dia) ou ofloxacina (400 mg 2 x/dia), quer por via oral ou parenteral durante 7 a 10 dias. As fluoroquinolonas não devem ser usadas como um tratamento de primeira linha para a febre tifoide em pacientes do sul da Ásia ou outras regiões com altas taxas de resistência.
- Ceftriaxona 2 g 1 x/dia ou cefixima 20 mg/kg por dia por via oral em duas doses divididas durante 7 a 14 dias.

TABELA 6 Critérios para malária grave

Malária cerebral	Escore de coma de Glasgow < 11, com parasitemia por *P. falciparum* excluídas outras causas de encefalopatia
Anemia grave	Hb < 5 g/dL ou Ht < 15% em presença de parasitemia > 10.000/mL
Desconforto respiratório	Edema pulmonar ou SARA
Insuficiência renal	Débito urinário < 400 mL em 24 horas ou creatinina > 3 mg/dL
Hipoglicemia	Glicemia < 40 mg/dL
Colapso circulatório	Pressão arterial sistólica < 70 mmHg
Alterações de coagulação	Sangramento espontâneo ou evidências de CIVD
Outros	Parasitemia > 2% em indivíduos não imunizados

CIVD: coagulação intravascular disseminada; SARA: síndrome da angústia respiratória aguda.

- Azitromicina 1 g por via oral uma vez, seguida de 500 mg 1 x/dia durante 5 a 7 dias, ou de 1 g por via oral 1 x/dia durante cinco dias.
- Cloranfenicol 2 a 3 g por dia por via oral em quatro doses divididas durante 14 dias. Era a medicação de escolha, mas hoje pouco disponível.

Anemias microangiopáticas (síndrome hemolítico-urêmica e púrpura trombocitopênica trombótica)

Púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) e síndrome hemolítico-urêmica (SHU) são causas de anemia hemolítica microangiopática. A SHU é mais frequente em crianças e a PTT em adultos, além de estar mais associada com alterações neurológicas.

Entre as causas podemos citar a forma idiopática, em que a deficiência da ADAMTS 13 é frequente. Outras causas incluem pós-diarreia sanguinolenta (*Escherichia coli* O157:H7), drogas (ticlopidina, clopidogrel, quinino), pós-transplante alogênico de medula óssea, gestação.

O tratamento tem como esteio a plasmaférese. A Tabela 7 sumariza as características das microangiopatias trombóticas.

TABELA 7 Características das microangiopatias trombóticas

Categoria	Causa	Fatores de risco	Achados clínicos	Tratamento	Evolução
PTT idiopática	Deficiência severa de ADAMTS-13 na maioria dos casos. Outras causas são inflamatórias e gestação	Raça negra, mulheres, obesidade	Até 70% têm alterações neurológicas. Febre e insuficiência renal raras	Plasmaférese necessária e recomendado uso de glicocorticoides	80% de resposta. Se deficiência de ADAMTS-13 severa, 50% têm recorrência
Gestação	Gestação por si só causa aumento do risco de deficiência de ADAMTS 13	Último trimestre de gestação ou pós-parto	Semelhante a eclâmpsia e síndrome HELLP	Plasmaférese necessária e recomendado uso de glicocorticoides	Pode ocorrer recidiva, mas em geral gestações seguintes sem eventos
Doenças autoimunes	LES, esclerodermia ou síndrome dos anticorpos antifosfolípides	Mulheres e adultos jovens e de meia-idade	Manifestações da doença primária associadas, usualmente com insuficiência renal	Terapia imunossupressora obrigatória e aconselhável a plasmaférese	Curso crônico com alta mortalidade
Diarreia sanguinolenta	Shiga – toxina da *E. coli* O157:H7	Mulheres e etnia caucasiana	Em criança semelhante a síndrome hemolítico-urêmica. Em adultos há alterações neurológicas severas	Em crianças o tratamento é de suporte, deve-se fazer plasmaférese em adultos, não se aconselha o uso de imunossupressores	Mortalidade de 45% em adultos e 12% em crianças. Recidivas incomuns
Toxicidade por drogas aguda	Quinino é maior causa, também ticlopidina, clopidogrel e outros	Idade avançada, caucasianos e mulheres	Com quinino instalação abrupta com disfunção renal, febre, diarreia, alterações hepáticas e neutropenia	Plasmaférese recomendada, não necessita de imunossupressão	Com quinino 15%, sendo comum insuficiência renal crônica. Recidivas apenas se nova exposição
Toxicidade crônica por drogas	Quimioterapia para câncer, em particular mitomicina e gemcitabina	Dose e duração da terapia	Início insidioso e progressivo, mesmo depois da interrupção da medicação. Insuficiência renal é comum	Retirar medicação, benefício da plasmaférese duvidoso	Mortalidade alta devido a condição de base, disfunção renal crônica comum
Transplante de medula	Principalmente no transplante alogênico, causa desconhecida	Procedimentos de alto risco (doença ativa, doença enxerto contra hospedeiro...)	Usualmente a microangiopatia é restrita aos rins	Benefício duvidoso com a plasmaférese	Mortalidade alta devido a múltiplas complicações

LES: lúpus eritematoso sistêmico; PTT: púrpura trombocitopênica trombótica.

Colangite

A colangite é causada por obstrução e estase biliar secundárias a cálculo ou estreitamento, evoluindo com infecção bacteriana ascendente. A tríade de Charcot, caracterizada por dor em quadrante superior direito, febre e icterícia está presente em 50 a 75% dos casos. A pêntade de Reynold é composta pela tríade de Charcot associada a hipotensão e confusão mental e indica quadros de maior gravidade.

Microbiologia: Gram-negativos entéricos (*E. coli*, *Klebsiella* sp., *Enterobacter* e enterococos) e anaeróbios.

Achados laboratoriais incluem leucocitose e aumento de fosfatase alcalina e gama-GT. Transaminases têm aumento discreto, sempre menor do que enzimas colestáticas, com predominância de AST. Outras características incluem:

- USG de abdome é diagnóstico em 90% dos casos.
- CPRE é um exame diagnóstico definitivo e garante intervenção terapêutica. A abordagem cirúrgica preferencial é a drenagem biliar com esfincterotomia por CPRE.

A antibioticoterapia inicial deve ser feita com:

- Metronidazol 500 mg IV 8/8 h ou clindamicina 600 mg EV 6/6 h + ceftriaxone 2 g IV 1 x/dia ou ciprofloxacino 400 mg IV 12/12 h.
- Ampicilina/sulbactam 3 g EV 6/6 h.
- Piperacilina/tazobactam 4,5 g EV 6/6h.

Outras causas

Outras causas importantes incluem leptospirose e hepatites, que são discutidas em capítulos específicos.

TRATAMENTO

O tratamento da icterícia é específico para cada etiologia. A icterícia é frequentemente associada a colestase e algumas medidas para colestase podem ser realizadas:

- Prurido: colestiramina em dose de 4 g 3 x/dia ou colestipol em dose de 5 g 3 x/dia diluídos em água ou suco são eficientes em melhorar o prurido, mas, em geral, leva-se de 4 a 5 dias para melhora significativa. Uma outra opção é o uso de anti-histamínicos. Como o prurido é mediado por receptores opioides, pode-se encontrar benefício com o uso de naloxona 0,2 mcg/kg/minuto ou naltrexona 50 mg/dia por via oral.
- Deficiências vitamínicas: em pacientes que evoluem com esteatorreia, deve-se lembrar que têm maior possibilidade de apresentar deficiências de vitaminas A, D, E e K, assim pode ser necessária a reposição, que é individualizada a cada caso.
- Osteoporose e osteomalácia: as diretrizes ainda recomendam uso de carbonato de cálcio 1.000-1.500 mg de cálcio diariamente e 1.000 unidades ao dia de vitamina D. Também é recomendado o uso de alendronato 70 mg por semana, em pacientes osteopênicos.

Indicações de tratamento, terapia intensiva e seguimento

A maior parte dos pacientes pode realizar seguimento.

Pacientes com sinais de gravidade, como já comentado, têm indicação de internação hospitalar.

A necessidade de UTI pode ocorrer em etiologias como microangiopatias trombóticas ou se complicações graves como choque séptico ocorrerem.

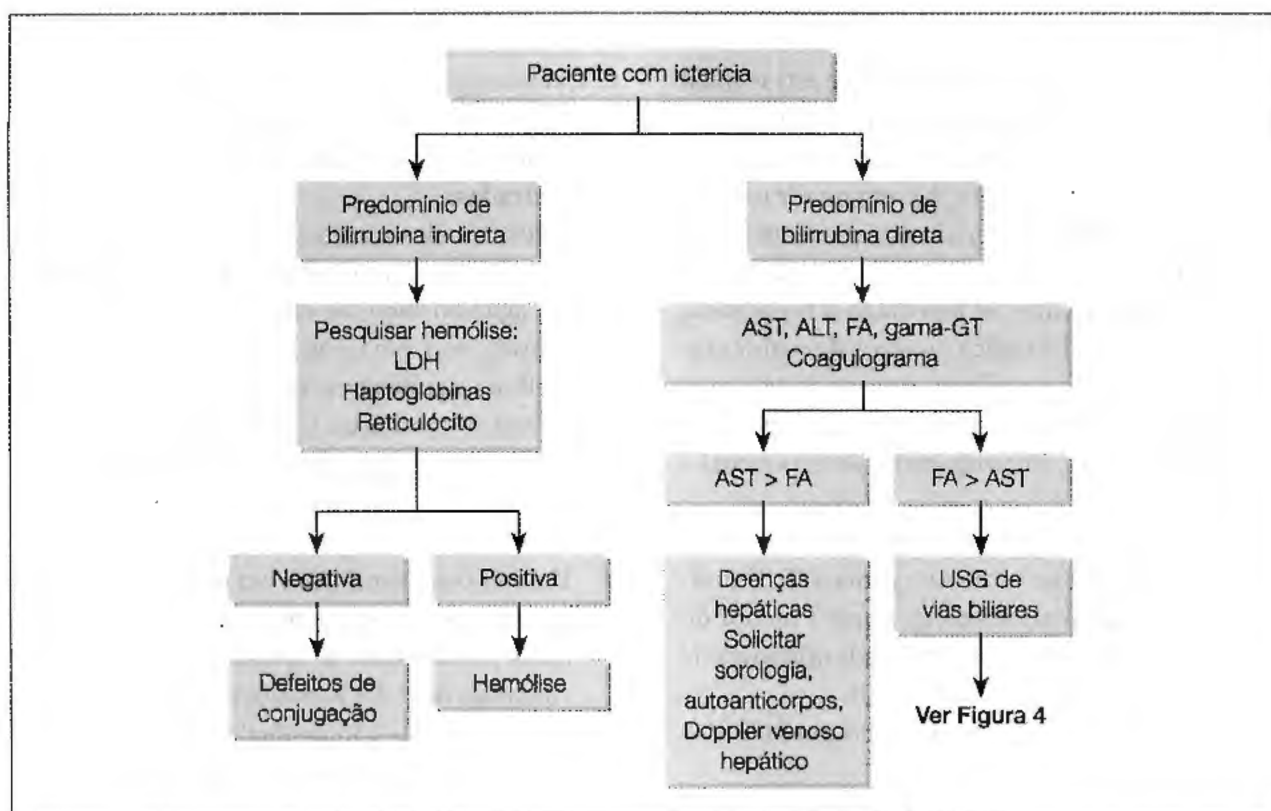


FIGURA 3 Algoritmo para avaliação de paciente com icterícia.

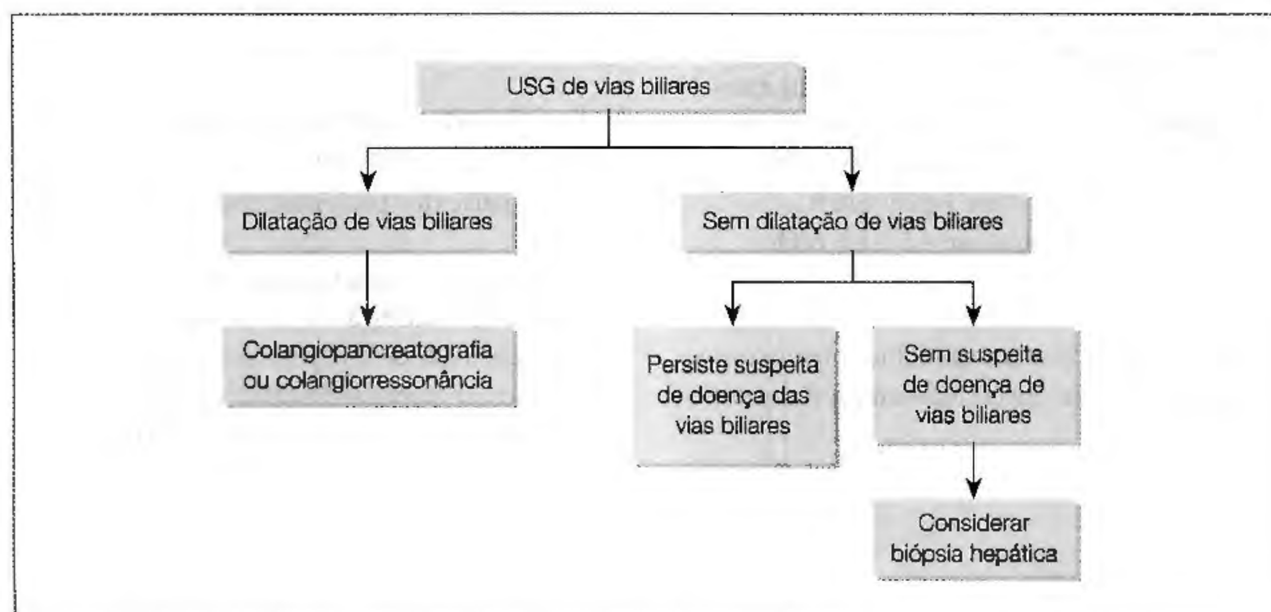


FIGURA 4 Suspeitas diagnósticas conforme resultado de ultrassonografia (USG) de vias biliares.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Burroughs A, Dagher L. Acute jaundice. Clin Med JRCPL. 2001 Aug;1(4):285-9.
2. Chowdury NR, Chowdury JR. Diagnostic approach to the adult with jaundice and hyperbilirubinemia. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 13 jun. 2018.
3. George JN. Thrombocytopenic thrombotic purpura. N Engl J Med. 2006;354:1922-6.
4. Lidofski S. Jaundice. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger and Fordtran gastrointestinal and liver disease. Philadelphia: Elsevier; 2016.
5. Parry CM, Hien TT, Dougan G, et al. Typhoid fever. N Engl J Med. 2002;347:1770.
6. Roche SP, Kobos R. Jaundice in the adult patient. Am Fam Physician. 2004;69:299-304.
7. Wain J, et al. Typhoid fever. Lancet. 2015;385:1136-45.

29

Dor abdominal

Rodrigo Antonio Brandão Neto
Rodrigo Passarella Muniz
Heraldo Possolo de Souza

Pontos importantes

- A dor abdominal pode ter múltiplas etiologias, representando um desafio diagnóstico. É importante no departamento de emergência (DE) descartar causas potencialmente graves de dor abdominal.
- História detalhada e exame físico são etapas decisivas no manejo no DE, já os exames complementares têm papel limitado e sua indicação é dependente da avaliação inicial do paciente.
- A localização da dor pode ajudar no diagnóstico, com diferentes causas de dor dependentes da localização dela no abdome.
- A hipótese de gravidez ectópica deve sempre ser aventada em mulheres em idade fértil.
- O quadro clínico é muitas vezes inespecífico mesmo em condições potencialmente graves, sobretudo em idosos, usuários de corticoides, pacientes com SIDA e em uso de imunossupressores.
- A ultrassonografia costuma ser o exame de imagem de escolha após a radiografia de abdome, principalmente em doenças do andar superior do abdome e renais. A tomografia é melhor para diversas etiologias, mas devido ao seu alto custo é reservada para situações específicas.
- Em pacientes com dor grave no DE deve-se avaliar sinais vitais e estabilidade clínica com monitorização contínua, caso necessário.
- Em pacientes com dor abdominal, o tratamento sintomático é indicado com opções incluindo analgésicos, antiespasmódicos e opioides como morfina. Não se deve deixar o paciente com dor, com o propósito de não mascarar possíveis sintomas do paciente.
- O tratamento específico é dependente da etiologia da dor abdominal.

INTRODUÇÃO

A dor abdominal é uma das principais causas de visitas ao departamento de emergência (DE) nos Estados Unidos. É responsável por 11,1 milhões (7,9%) do total de 141,4 milhões de visitas anuais ao DE.

A dor abdominal tem diagnóstico difícil devido às apresentações variadas, grande número de diferenciais, variabilidade do quadro clínico de acordo com gênero e idade etc. A etiologia pode variar, desde causas benignas e autolimitadas até doenças potencialmente de risco à vida.

Os pacientes idosos apresentam maior probabilidade de um diagnóstico ameaçador à vida, com condições como apendicite aguda, diverticulite, ruptura de aneurisma de aorta abdominal e isquemia mesentérica.

Os pacientes imunodeprimidos, em particular, merecem atenção especial, pois podem apresentar manifestações atípicas, sutis e altamente variáveis, com achados inespecíficos e que podem confundir o diagnóstico.

Em mulheres, o diagnóstico diferencial é ainda mais amplo e inclui condições que envolvem o trato reprodutivo e órgãos pélvicos e doenças associadas à gestação.

A abordagem inicial do paciente com dor abdominal na sala de emergência visa diagnosticar ou descartar abdome agudo, isto é, causas potencialmente graves, nas quais o quadro de dor necessita definição diagnóstica e conduta imediatas.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

A maior parte das etiologias de dor abdominal envolve patologias dos tratos gastrointestinais e geniturinários. As diferentes patologias são percebidas por meio de três mecanismos distintos, que dividem as etiologias de dor abdominal:

- Dor visceral: relacionada com inervação de fibras aferentes de órgãos intra-abdominais, tanto de vísceras ocas como a cápsula de órgãos sólidos. Esse tipo de dor tem fraca correlação localizatória e pode ocorrer por distensão de órgãos por gás e fluidos ou distensão da cápsula de órgãos por edema, sangue, massa ou abscesso. Em relação à localização da dor, sabe-se que a dor visceral é geralmente percebida na linha média porque os impulsos aferentes de órgãos viscerais são mal localizados. Os nociceptores viscerais podem ser estimulados pela distensão, estiramento, contração vigorosa e isquemia. Já a dor relacionada ao acometimento de estruturas retroperitoneais, estômago, pâncreas, fígado, vias biliares e duodeno proximal é tipicamente localizada na região epigástrica. O resto do intestino delgado e o terço proximal do cólon, incluindo o apêndice, são estruturas do intestino médio, e a dor visceral associada a esses órgãos é percebida na região periumbilical. Estruturas como a bexiga e os dois terços distais do cólon, bem como os órgãos pélvicos genitourinários, geralmente causam dor na região suprapúbica. A dor geralmente é relatada na região dorsal com envolvimento de algumas estruturas retroperitoneais, como a aorta e rins. Com a extensão da doença além do órgão acometido, a localização inespecífica inicial pode se tornar mais fidedigna por envolvimento somático, como iremos discutir a seguir. Um exemplo típico é a dor da apendicite aguda, inicialmente em região periumbilical e que depois se localiza em região de fossa ilíaca direita.
- Dor somática: resulta da irritação do peritônio parietal. A dor costuma ser de forte intensidade e descompressão brusca costuma estar presente.
- Dor referida: resulta da sensação de dor diferente de seu local de origem, como a dor em ombros por irritação diafragmática ou patologias intratorácicas simulando dor abdominal.

As principais etiologias de dor abdominal são descritas conforme sua localização na Tabela 1.

AVALIAÇÃO

Ao avaliar pacientes com dor abdominal no DE, deve-se enfatizar a importância de uma história completa, pois esta é, geralmente, a forma de realizar o diagnóstico preciso.

Dados de história relevantes incluem a descrição completa das características da dor do paciente e os sintomas associados à dor nestes pacientes.

Antecedentes de cirurgias prévias e comorbidades devem ser questionados e podem ser relevantes para o diagnóstico.

São dados relevantes para o diagnóstico:

- Piora ou melhora da dor com posição e fatores provocadores.

TABELA 1 Principais etiologias de dor abdominal conforme localização

Dor difusa	Quadrante superior direito	Quadrante superior esquerdo	Quadrante inferior direito	Quadrante inferior esquerdo
▪ Peritonite ▪ Pancreatite ▪ Crise álgica por anemia falciforme ▪ Cetoacidose diabética ▪ Isquemia mesentérica ▪ Gastroenterite ▪ Aneurisma ou dissecção de aorta ▪ Doença inflamatória intestinal ▪ Intestino irritável ▪ Obstrução intestinal ▪ Intolerância a lactose ▪ Insuficiência adrenal ▪ Porfiria intermitente aguda	▪ Cólica biliar ▪ Colecistite ▪ Colangite ▪ Abscesso hepático ▪ Síndrome dispéptica ▪ Abscesso hepático ▪ Congestão hepática ▪ Peri-hepatites ▪ Trombose hepática ▪ Apendicite retrocecal ▪ Embolia pulmonar ▪ Pneumonia ▪ Pancreatite ▪ Refluxo gastroesofágico	▪ Síndromes dispépticas ▪ Pancreatite ▪ Refluxo gastroesofágico ▪ Esplenomegalia ou abscesso esplênico ▪ Isquemia miocárdica ▪ Miocardites e pericardites ▪ Pneumonia	▪ Apendicite ▪ Divertículo de Meckel ▪ Diverticulite cecal ▪ Aneurisma de aorta ▪ Gestação ectópica ▪ Cistos ovarianos ou torção de ovário ▪ Endometriose ▪ Cálculos ureterais ▪ Abscesso de psoas ▪ Adenite mesentética ▪ Hérnia estrangulada ▪ Pielonefrite	▪ Diverticulite ▪ Patologias ovarianas ▪ Hérnia estrangulada ▪ Gestação ectópica ▪ Doença pélvica inflamatória ▪ Cálculos ureterais ▪ Abscesso de psoas ▪ Pielonefrite

- Tipo da dor.
- Se a dor é aguda ou crônica.
- Região da dor e sua radiação.
- Gravidade da dor.
- Fatores temporais e modo de início, progressão e episódios anteriores.

O médico deve procurar distinguir a dor mal localizada, ou seja, a dor visceral, em comparação com a dor somática caracteristicamente aguda, sendo localizada pela irritação do peritônio parietal ou outras estruturas somaticamente inervadas.

A dor somática é transmitida através dos nervos da coluna vertebral a partir do peritônio ou estruturas parietais da parede abdominal.

Estímulos nocivos para o peritônio parietal podem ser inflamatórios ou de natureza química (p. ex., sangue, líquido peritoneal infectado e conteúdo gástrico).

A dor é claramente aguda, quando teve início há poucos dias, com piora em um dia ou algumas horas, mas infelizmente ainda não foi bem definido um limiar de tempo para definir uma dor abdominal como aguda ou crônica. Dores claramente agudas devem levar à preocupação imediata sobre uma potencial catástrofe intra-abdominal, como isquemia mesentérica, aneurisma roto de aorta abdominal ou dissecção aórtica.

Outros diagnósticos de dor aguda que devem ser considerados incluem úlcera perfurada, volvo e torção intestinal, mas essas condições podem ocorrer eventualmente sem um início agudo. Por exemplo, apenas 47% dos pacientes idosos com úlcera perfurada tiveram início agudo de dor.

Dor de grande intensidade deve aumentar a preocupação com a gravidade da causa subjacente. No entanto, as descrições de dor de menor intensidade não podem excluir doença grave, especialmente em pacientes idosos.

A dor referida pode ter padrões previsíveis conforme as vias neurais. O sinal de Kehr é um exemplo clássico, no qual irritação diafragmática, geralmente a partir de sangue intraperitoneal livre, faz com que o paciente apresente dor no ombro e é particularmente associado com colecistite e abscessos diafragmáticos. Processos inflamatórios contíguos ao diafragma também podem causar dor referida no ombro.

Alguns padrões de dor podem sugerir o diagnóstico.

A doença biliar cursa geralmente com dor não paroxística, com duração invariavelmente maior que 1 hora, com uma média de duração de 5-16 horas. A dor associada à obstrução do intestino delgado é usualmente intermitente, em cólica, com progressão para dor mais constante quando ocorre distensão intestinal.

Os fatores de piora da dor são também importantes.

Pacientes com peritonite tendem a ficar quietos e referem aumento da dor com movimentação brusca.

Pacientes com dor em andar superior de abdome, principalmente se com características pleuríticas, podem sinalizar uma patologia torácica, em particular isquemia coronariana.

A dor de uma úlcera péptica, por sua vez, pode ser exacerbada (gástrica) ou aliviada (duodenal) pela alimentação; já a piora da dor com ingestão alimentar pode ocorrer na isquemia mesentérica e cálculos biliares, neste último caso sendo frequente a associação com alimentos gordurosos.

A avaliação deve ainda considerar os tratamentos que o paciente eventualmente faça e a resposta a e eles, como uso de antiácidos com alívio da dor, o que poderia sugerir uma síndrome dispéptica.

Episódios recorrentes usualmente apontam para uma causa não cirúrgica de dor, com as exceções de isquemia mesentérica (angina intestinal), cálculos biliares, ou obstrução intestinal parcial.

Em pacientes com apendicite, a maioria dos médicos espera que o paciente relate anorexia. No entanto, esse sintoma é pouco sensível, estando presente em apenas 68% dos pacientes com apendicite. A anorexia pode ocorrer em apenas 20-44% dos pacientes idosos com apendicite.

Os vômitos, por sua vez, podem ocorrer em quase qualquer doença abdomiual, sendo frequentes em pacientes com obstrução do intestino delgado, a menos que a obstrução seja parcial ou o paciente esteja procurando serviço médico no início do quadro. Na obstrução do intestino delgado, os vômitos costumam ser biliosos e com a progressão da doença eles se tornam fecaloides.

A diarreia, por sua vez, frequentemente acompanha doenças benignas, mas a sua presença por si só não é suficiente para descartar doença grave, sendo a diarreia frequente na isquemia mesentérica, em geral associada a sangue.

Doenças do aparelho genitourinário podem apresentar dor abdominal; por outro lado, processos

inflamatórios contíguos ao trato genitourinário, como apendicites, podem resultar em leucocitúria e disúria. Nos homens, a torção testicular pode se apresentar como dor abdominal, náuseas e vômitos.

Muitas condições médicas não diretamente relacionadas à cavidade abdominal podem causar dor abdominal aguda, incluindo cetoacidose diabética, hipercalcemia, porfiria, doença de Addison e crise falciforme.

No caso da cetoacidose diabética, com hidratação e insulinoterapia, a dor abdominal apresenta melhora importante.

Outras causas metabólicas menos comuns de dor abdominal aguda incluem uremia, intoxicação por chumbo, intoxicação por metanol, angioedema hereditário e porfiria.

Ao exame físico deve ser sempre observado o aspecto geral do paciente e pacientes aparentemente doentes apresentam maior probabilidade de etiologias de dor abdominal potencialmente graves.

Anormalidades de sinais vitais devem alertar o clínico sobre uma causa séria da dor abdominal.

A presença de taquicardia e hipotensão pode indicar desidratação, perda de sangue, aneurisma, sepse e perdas de volume para o terceiro espaço (p. ex., pancreatite).

Embora febre sugira uma causa infecciosa, pode estar ausente em mais de 30% dos pacientes com apendicite e na maioria das pessoas com colecistite.

A inspeção do abdome pode demonstrar pistas diagnósticas, incluindo cicatrizes cirúrgicas, alterações de pele, incluindo sinais de herpes-zóster, doença hepática e hemorragia.

O sinal de Grey-Turner, por exemplo, são equimoses em flanco sugerindo uma fonte retroperitoneal de sangramento. Já a presença de equimoses azuladas em região umbilical caracteriza o sinal de Cullen, que sugere sangramento intraperitoneal.

A ausculta tem benefício limitado, embora possa revelar sons agudos em obstrução do intestino delgado ou o silêncio no íleo paralítico. Sopros são descritos em dissecção de aorta ou estenose renal.

A palpação é a parte do exame mais reveladora na dor abdominal.

A hipersensibilidade localizada é geralmente um guia confiável para a causa subjacente da dor, porém a hipersensibilidade generalizada pode ser um desafio diagnóstico maior. Deve-se considerar apendicite em qualquer paciente com dor em quadrante inferior direito do abdome. A dor associada a massa pulsátil e expansiva é a principal característica de um aneurisma da aorta abdominal. Os pulsos femorais podem ser assimétricos na dissecção aórtica. A inspeção e palpação do paciente em posição ortostática pode revelar a presença de hérnias não detectadas na posição supina.

A pesquisa de peritonismo é realizada com depressão suave da parede abdominal durante cerca de 15-30 segundos, com liberação repentina. O paciente é solicitado a referir se a dor foi maior com pressão ou com a descompressão abdominal. Apesar das limitações, o teste foi um dos mais úteis em uma metanálise de artigos que analisam o diagnóstico de apendicite em crianças. A sensibilidade para a presença de peritonite é de cerca de 80%, no entanto a sua especificidade é de apenas 40-50%. A utilização de testes indiretos, como o ato de tossir, tem uma sensibilidade semelhante, mas com uma especificidade de 79%.

A presença de defesa abdominal é definida como aumento do tônus muscular da parede abdominal e só tem valor se representa um reflexo involuntário, pois defesa abdominal voluntária pode ocorrer em qualquer paciente ansioso com o exame abdominal. A rigidez da parede abdominal é um exemplo extremo de defesa abdominal, mas é frequentemente ausente em idosos com peritonite.

O toque retal tem valor limitado, podendo ser útil na detecção de isquemia intestinal e intussuscepção e sendo formalmente indicado na suspeita de hemorragia digestiva, mas não é recomendado em crianças, sendo de maior utilidade em pacientes com mais de 50 anos de idade.

O sinal de Murphy é descrito como a interrupção da inspiração, quando o examinador apalpa com seus dedos abaixo da margem costal direita anterior do paciente. A sensibilidade é de 65% para o diagnóstico de colecistite. O sinal do psoas é avaliado com o paciente em decúbito dorsal levantando a coxa contra a resistência lateral; aumento da dor sugere irritação do músculo psoas por um processo inflamatório contíguo ao músculo. Quando positivo na direita, este é um sinal clássico sugestivo de apendicite. Outras condições inflamatórias envolvendo o retroperitônio, incluindo pielonefrite, pancreatite e abscesso do psoas, também podem provocar este sinal.

O sinal de Rovsing é um teste clássico utilizado no diagnóstico de apendicite. O examinador aplica pressão no quadrante inferior esquerdo, afastada da área habitual de dor apendicular. O teste é posi-

tivo se o paciente relata dor no quadrante inferior direito. A sensibilidade do sinal de Rovsing é baixa, sendo de 15-35%, mas tem alta especificidade, de 85-95% para o diagnóstico de apendicite.

Na avaliação dos pacientes com dor abdominal no serviço de emergência, a maior dificuldade é descartar causas potencialmente graves de dor abdominal. Os principais sinais de alarme para causas potencialmente graves de dor abdominal no DE são citados na Tabela 2.

TABELA 2 Sinais de alarme em pacientes com dor abdominal aguda

Sinais de alarme	Justificativa
Sinais de má perfusão periférica ou instabilidade hemodinâmica	
Febre	
Início súbito de intensidade máxima desde o início	
Idade acima de 65 anos	Sintomas frustros, vagos, apresentações atípicas e tardias e manutenção de sinais vitais inalterados inicialmente
Imunossupressão	Sintomas frustros, vagos, apresentações atípicas e tardias
Etilismo	Aumenta o risco de pancreatite, hepatite, cirrose
Doença cardiovascular	Pode indicar comprometimento arterial, em artérias mesentéricas ou aneurisma de aorta
Cirurgia abdominal recente	Risco de perfuração ou obstrução
Início da gravidez	Risco de gravidez ectópica
Vômitos associados	
Sinais de irritação peritoneal (DB +)	

DB: dor à descompressão brusca.

EXAMES COMPLEMENTARES

Os exames complementares, especialmente os laboratoriais, não substituem a história e o exame físico na avaliação de pacientes com dor abdominal e apresentam limitações significativas em sua utilidade, não conseguindo descartar diagnósticos potencialmente graves se o paciente tem uma alta probabilidade diagnóstica antes da realização do exame.

A presença de leucocitose com desvio à esquerda pode sugerir abdome agudo inflamatório, mas pode ser normal, mesmo em quadros potencialmente graves como a apendicite. O hemograma pode ainda revelar perdas ocultas de sangue.

Eletrólitos e função renal têm valor maior para avaliação global do paciente; e glicemia aumentada indica a possibilidade de cetoacidose diabética.

Alterações urinárias podem sugerir o diagnóstico de pielonefrite, mas leucocitúria pode ocorrer em 20-30% dos pacientes com apendicite e diverticulite.

Aumentos de amilase e lipase podem indicar o diagnóstico de pancreatite se associados com história clínica compatível com o diagnóstico.

Lactato arterial e DHL, além da amilase, podem aumentar na isquemia mesentérica.

O ECG e enzimas cardíacas, por sua vez, devem ser solicitados em pacientes com dor em andar superior de abdome em que se considere a isquemia coronariana um diagnóstico diferencial.

Mulheres em idade fértil necessariamente têm como hipóteses diagnósticas a gestação ectópica e outras complicações obstétricas. Assim, deve-se sempre indicar a realização de testes de gravidez nestas pacientes, lembrando ainda que eles podem ser úteis para evitar exames de imagem em fase inicial de gestação com seus efeitos teratogênicos potenciais. A Tabela 3 resume as principais alterações em exames laboratoriais em pacientes com dor abdominal no DE.

A radiografia simples de abdome pode ser útil em perfuração de vísceras, quando aparece o pneumoperitônio e na suspeita de obstrução intestinal. O exame infelizmente tem limitações e não detecta pneumoperitônio em 40% das úlceras perfuradas. Outros achados potencialmente úteis da radiografia de abdome são as calcificações em aorta e níveis hidroaéreos no intestino em pacientes com suspeita de obstrução intestinal; o exame também é útil em detectar corpos estranhos radiopacos.

A ultrassonografia de abdome é particularmente útil em pacientes com doença do andar superior do abdome e renais. O exame é acessível à beira-leito de forma rápida, tem baixo custo, é praticamente inócuo e tem possibilidade de seriar para análise evolutiva, sendo em geral primeiro exame de escolha na avaliação de pacientes com dor abdominal, particularmente em pacientes com suspeita de patologias de via biliar ou ginecológicas. O exame pode ainda avaliar pâncreas, rins e vias urinárias, bexiga urinária, apêndice, dimensões aórticas e

TABELA 3 Exames laboratoriais em pacientes com dor abdominal aguda

Exame laboratorial	Suspeita diagnóstica
Lipase e amilase	Pancreatite (lipase preferível à amilase)
BHCG	Gestação, prenhez ectópica, mola hidatiforme
Hemoglobina	Alterada na hemorragia digestiva e sangramento intracavitário (normal na fase inicial)
Leucograma	Pode estar elevado em patologias inflamatórias e infecciosas. **Valor normal não exclui essas condições!**
Plaquetas	Podem estar diminuídas no sangramento agudo
Excesso de base (gasometria)	Pode estar diminuído em fase precoce de sangramento agudo relacionado a má perfusão
Coagulograma	Coagulopatia, hepatopatia, hemorragia digestiva
Marcadores de função e lesão hepática	Hepatites, colecistite, colangite
Glicemia	Cetoacidose diabética, estado hiperosmolar hiperglicêmico, pancreatite
Lactato	Isquemia mesentérica
Urina 1	ITU, nefrolitíase
ECG	SCA

BHCG: gonadotrofina coriônica humana; ECG: eletrocardiograma; ITU: infecção do trato urinário; SCA: síndrome coronariana aguda.

presença de líquido livre intracavitário. O exame é limitado por ser operador-dependente.

A tomografia computadorizada (TC) de abdome é frequentemente utilizada na avaliação do paciente com dor abdominal com alta sensibilidade e especificidade para a maioria dos diagnósticos, mas apresenta limitações no diagnóstico diferencial da dor abdominal nos serviços de emergência. O exame tem excelente acurácia para vários diagnósticos, como litíase renal, apendicite, dissecção de aorta e diverticulite, entre outras condições. Pode ser realizado sem ou com contraste endovenoso (EV), via oral (VO) e/ou via retal (VR) a depender da indicação e do protocolo da instituição. A angiotomografia (com necessidade de contraste EV) pode ainda avaliar pacientes com trombose mesentérica.

Em relação aos efeitos adversos, esses exames expõem os pacientes à radiação e podem aumentar custos e tempo de permanência do paciente no DE. O uso do contraste pode estar associado à reação alérgica e/ou insuficiência renal aguda, devendo ser usado com cautela se Cr > 1,5 e/ou TFG < 60. TC sem contraste: método de escolha para urolitíase.

São características do exame contrastado:

- Contraste endovenoso: permite melhor visualização da mucosa intestinal, órgão maciço e estruturas vasculares. Identifica local de obstrução intestinal. Exame de escolha para síndrome aórtica ou isquemia mesentérica.
- Contraste oral: útil na suspeita de abscesso, perfuração intestinal, doença inflamatória intestinal e fístula.
- Contraste via retal: auxilia na identificação de obstrução intestinal distal.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A maior dificuldade da abordagem do paciente com dor abdominal é a grande variedade de possíveis diagnósticos, alguns deles podendo estar sobrepostos. Além disso, nem sempre uma determinada patologia se manifesta de acordo com o usual. Não há achado com acurácia para, de forma isolada, definir um diagnóstico específico. Sendo assim, mais de 40% dos pacientes permanecem sem diagnóstico específico apesar da investigação inicial.

A Tabela 4 fornece os diagnósticos diferenciais mais comuns no DE e seu quadro clínico.

TRATAMENTO

O objetivo da avaliação no DE é descartar quadros emergenciais.

Pacientes instáveis devem ser monitorizados, estabilizados hemodinamicamente, recebendo avaliação adequada de vias aéreas e oxigenação, além de dois acessos venosos calibrosos e coleta de exames conforme a história clínica.

O médico emergencista não deve hesitar em administrar medicação analgésica adequada ao paciente com dor abdominal aguda e é um erro relativamente comum adiar o uso de analgésicos por receio de "mascarar patologias potencialmente graves". O uso de analgésicos narcóticos, incluindo morfina, não prejudica o diagnóstico nem interfere com o tratamento do paciente. Em pacientes com dor refratária o uso de morfina em doses de 0,05 mg/kg a cada 20 minutos até controle da dor é uma boa opção. A medicação deve ser utilizada com cuidado em pacientes com náuseas e vômitos, pois esses sintomas

TABELA 4 Principais causas de dor abdominal na sala de emergência

Causa	Epidemiologia	Etiologia	Quadro clínico	Exame físico
Diverticulite	Idosos; homens > mulheres; recorrente	Divertículo pode inflamar, infeccionar, obstruir, sangrar e perfurar	Hemorragia digestiva; dor em quadrante inferior esquerdo; alteração em hábito evacuatório	Dor em quadrante inferior esquerdo, sangramento retal
Cólica nefrética	30-40 anos; maioria homens; história familiar positiva	Antecedente familiar; infecção por *Proteus*; ácido úrico; acidose tubular renal	Dor aguda em flanco irradiada para fossa ilíaca e genitália; náuseas e vômitos	Dor à percussão lombar alta. Exame abdominal benigno
Doença das vias biliares	35-60 anos; predomínio em mulheres	Cólica biliar; colecistite; colangite	Dor pós-alimentar em HCD; irradiação para região infraescapular direita; vômitos	Colecistite e colangite: febre, Murphy positivo, icterícia (mais comum na colangite)
Apendicite	Adolascente e adulto jovem; menos comum nos extremos etários	Fecalito gerando obstrução, edema, isquemia, infecção e perfuração	Dor periumbilical migrando para FID em até 12 horas; vômitos e anorexia. Apresentação tardia, risco de perfuração	Febre; dor e DB+ em FID
Pancreatite	Adultos, predomínio em homem	Cálculo biliar, etilismo, hipertrigliceridemia, hipercalcemia, pós-CPRE	Dor epigástrica com irradiação em faixa para o dorso; náuseas e vômitos	Defesa abdominal e DB incomuns; equimose periumbilical e em flancos
Hemorragia digestiva maciça	40-70 anos	Úlcera péptica; gastrite; varizes gastroesofágicas	Hematêmese, hematoquezia, melena	Alterações hemodinâmicas; exame abdominal inocente
Perfuração intestinal	Idade avançada	Úlcera péptica; doença diverticular; colecistite e apendicite complicadas	Dor epigástrica; vômitos; febre tardia; peritonite; sepse; choque	Taquicardia; defesa abdominal difusa e DB+ difusamente; RHA diminuídos
Obstrução intestinal	Comum nos extremos etários	Cirurgia abdominal prévia; neoplasia; hérnias; volvo	Distensão abdominal; desidratação	Dor à palpação difusa; distensão abdominal; abdome hipertimpânico
Isquemia mesentérica	Idosos	Doença cardíaca emboligênica; trauma; coagulopatia	Dor intensa e difusa, pode ser pós-prandial (angina mesentérica); vômitos e diarreia	Exame físico desproporcional à qualidade da dor; pode haver sangramento retal
Gestação ectópica rota	Mulher em idade fértil	Idade avançada; DIP; DIU; tratamento para infertilidade; gestação ectópica prévia	Dor aguda de forte intensidade em FI; peritonite; choque	Choque; peritonite; dor à palpação de anexo e à mobilização cervical
Síndrome aórtica aguda	Idade avançada; predomínio em homens	Aterosclerose; doença do tecido conjuntivo; genética	Dor abrupta, lancinante; acompanhada possivelmente de síncope e/ou choque	Assimetria de PA e pulsos; dor lancinante com irradiação para dorso; choque

CPRE: colangiopancreatografia retrógrada endoscópica; DB: descompressão brusca; DIP: doença inflamatória pélvica; DIU: dispositivo intrauterino; FI: fossa ilíaca; FID: fossa ilíaca direita; HCD: hipocôndrio direito; RHA: ruídos hidroaéreos.

podem piorar. Em pacientes com quadros de litíase urinária, as medicações com a melhor resposta são os anti-inflamatórios, com o uso de opioides em casos de dor refratária. Analgesia com opioides, controlada pelo próprio paciente, foi eficiente em estudos; e um estudo mostrou benefício com quetamina em paciente com dor abdominal refratária.

O tratamento específico depende da etiologia da dor abdominal. Todos os pacientes com suspeita de sepse abdominal ou peritonite devem receber antibioticoterapia precocemente, com cobertura, necessariamente, para Gram-negativos e anaeróbios. Cobertura adicional deve ser avaliada de acordo com o caso e a suspeita diagnóstica.

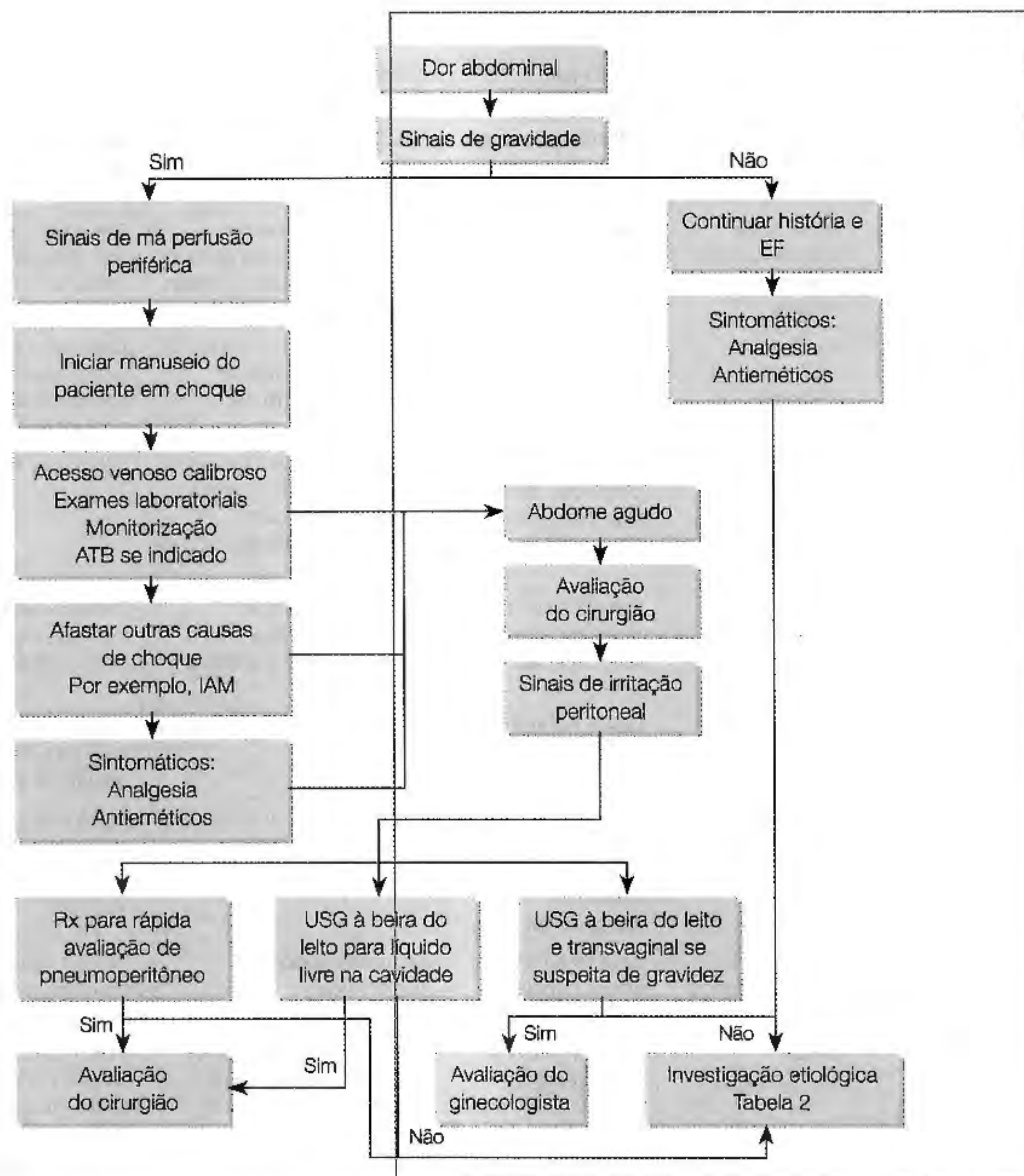


FIGURA 1 ATB: antibioticoterapia; EF: exame físico; IAM: infarto agudo do miocárdio; USG: ultrassonografia.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Cartwright SL, Knudson MP. Diagnostic imaging of acute abdominal pain in adults. American Family Physician. 2015;91(7):452-9.
2. Falch C, et al. Treatment of acute abdominal pain in the emergency room: A systematic review of the literature. European Journal of Pain. 2014;18(7):902-13.
3. Gans SL, et al. Guideline for the diagnostic pathway in patients with acute abdominal pain. Digestive Surgery. 2015;32(1):23-31.
4. Jacob R, Shavit I. Emergency department pain management of acute abdominal pain and acute appendicitis in children. The Israel Medical Association Journal: IMAJ. 2016;18(11):689-91.
5. Macaluso CR, et al. Evaluation and management of acute abdominal pain in the emergency department. Int J Gen Med. 2012;789-97.
6. Makrauer FL, Greenberger NJ. Acute abdominal pain: basic principles & current challenges. In: Greenberger NJ, Blumberg RS, Burakof R. Current diagnosis and treatment – Gastroenterology, hepatology and endoscopy. 3. ed. New York: McGraw-Hill; 2016. p. 1-13.
7. O'Brien MC. Acute abdominal pain. In: Tintinalli JE. Tintinalli emergency medicine. McGraw-Hill; 2016. p. 481-9.
8. Schifeling CH, Williams DA. Appropriate use of imaging for acute abdominal pain. JAMA Internal Medicine. 2017;177(12):1853-4.
9. Smith KA. Abdominal pain. In: Walls RM, Hockberger RS, Gausche-Hill M, et al. Rosen's emergency medicine. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 213-23.
10. Tham TCK. Approach to acute abdominal pain. In: Gastrointestinal emergencies. 3. ed. John Wiley & Sons; 2016. p. 19-25.

30
Cefaleia

Marcio Nattan Portes Souza

Pontos importantes

- Cefaleia é um sintoma frequente em avaliações de emergência, sendo a principal queixa em 4,5% dos atendimentos no Brasil.
- Apesar de pouco reconhecimento social do impacto da doença, estudos evidenciam que é a terceira causa mais comum de incapacidade em pessoas com menos de 50 anos.
- Pode ser manifestação de uma doença primária ou sintoma de doenças secundárias de gravidade variável.
- Os pontos mais importantes na avaliação de emergência são: as características da dor, a maneira de instalação e o exame neurológico.
- A intensidade da dor, isoladamente, é um mau preditor de gravidade.
- Os primeiros passos na avaliação do paciente são: garantir estabilidade clínica e verificar a presença de sinais de alarme com a história e o exame físico, que indicam a necessidade de exames complementares. Em seguida, iniciar o tratamento sintomático adequado e o tratamento etiológico para causas secundárias. Por fim, é fundamental orientar pacientes sobre o seguimento após a alta nos casos de cefaleia primária recorrente.
- Pacientes com cefaleias primárias bem estabelecidas e sem sinais de alarme não necessitam investigação com exames complementares na urgência, ainda que apresentem dor intensa.
- A cefaleia tensional é a etiologia primária mais prevalente no mundo, mas, no contexto do atendimento de amergência, a migrânea é a mais comum.
- No tratamento da crise de migrânea, adequada hidratação é um passo importante e por vezes negligenciado.
- Existem diversas drogas disponíveis para o controle de sintomas, sendo em geral preferível o uso da via parenteral. As principais opções são: analgésicos comuns, anti-inflamatórios não hormonais, triptanos, bloqueadores dopaminérgicos e anticonvulsivantes. Para crises intensas ou prolongadas, pode-se associar o corticoide, visando reduzir recidiva precoce. O bloqueio de nervos do segmento cefálico, especialmente os nervos occipitais maior e menor, pode ser um tratamento adjuvante eficaz. Alguns centros utilizam oxigenoterapia normobárica para migrânea, apesar da carência de evidências bem estabelecidas na literatura no que diz respeito a sua eficácia.
- O tratamento sintomático deve fazer parte das primeiras medidas no atendimento de urgência. A melhora da dor pode ser um passo importante para se conseguir uma melhor história clínica, que indique adequadamente a necessidade de investigação complementar.
- Pacientes com crises frequentes ou incapacitantes, múltiplas visitas ao pronto atendimento, ou comprometimento evidente da qualidade de vida devem ser referenciados para acompanhamento ambulatorial especializado, e uma terapia profilática deve ser considerada.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

A cefaleia é definida como dor que acomete o segmento cefálico, em qualquer região. Estima-se que 98% das mulheres e 95% dos homens sofrerão algum episódio de cefaleia durante a vida.

É fundamental reconhecer que existem dois grupos distintos de etiologias para uma cefaleia. O grupo de cefaleias primárias responde pela grande maioria das visitas ao pronto atendimento. Em geral, os pacientes apresentam crises com alguma recorrência e um padrão típico e estereotipado de sintomas. A mais comum no atendimento de emergência é a migrânea. As cefaleias trigêmino-autonômicas, apesar de menos frequentes, costumam levar o pacien-

te ao pronto atendimento devido à forte intensidade, por isso, o padrão deve ser reconhecido.

O outro grupo diz respeito às cefaleias secundárias. São menos comuns que as cefaleias primárias, e as etiologias de base têm gravidade variável, desde uma infecção de vias aéreas superiores até hemorragia subaracnóidea por aneurisma cerebral roto. A dor pode ser o único sintoma de doenças de alta letalidade, por isso, os sinais que indicam maior risco de causas secundárias devem ser bem conhecidos pelo profissional que atua na emergência.

EPIDEMIOLOGIA

Além de muito comum na população geral, a cefaleia é o quarto motivo mais frequente de consultas em pronto atendimento. Estudos brasileiros apontam a cefaleia como principal causa para a busca do atendimento em contexto de emergências, correspondendo a cerca de 4,5% das consultas. As causas primárias são as mais comuns. A prevalência anual da migrânea é estimada em 15,8% no Brasil, acometendo 22% das mulheres e 9% dos homens, e o pico de incidência acontece entre 30-40 anos.

Além de recorrentes, as cefaleias crônicas podem ser extremamente incapacitantes e tal impacto é pouco reconhecido pela sociedade. O principal estudo epidemiológico que avalia incapacidade gerada por diversas doenças ao redor do mundo aponta a migrânea, entre as doenças mais comuns conhecidas, como a terceira principal causa de anos vividos com incapacidade.

ETIOLOGIA E FISIOPATOGENIA

As cefaleias primárias mais comuns são a migrânea, a cefaleia tensional e as cefaleias trigêmino-autonômicas (cuja forma mais comum é a cefaleia em salvas). Outras formas mais raras são a cefaleia hípnica e a cefaleia nova persistente diária.

Entre as cefaleias secundárias não traumáticas, as mais importantes no contexto do pronto atendimento são a hemorragia subaracnóidea (HSA), a hemorragia intraparenquimatosa cerebral (HIP), o acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi), a dissecção de artérias cerebrais e cervicais, a trombose venosa cerebral (TVC), a síndrome da vasoconstrição arterial reversível (SVAR) e as síndromes de hipotensão e hipertensão liquórica.

A fisiopatologia das cefaleias secundárias envolve o acometimento de estruturas extracranianas (pele, couro cabeludo, musculatura, ossos, dentes, ouvido, nervos periféricos e ramos de nervos cranianos) e intracranianas (meninge, vasos arteriais e venosos, complexo trigeminal e nervos sensitivos cranianos e de raízes altas). A dor pode ser causada por tração, tensão, dilatação ou inflamação de estruturas sensíveis. O cérebro não possui terminações dolorosas e é insensível a dor.

O entendimento da fisiopatologia da migrânea vem se modificando nas últimas décadas. A teoria vascular deu lugar à ideia de uma disfunção nociceptiva do complexo trigeminal, que pode cursar com progressiva sensibilização central, gerando a migrânea crônica.

A gênese das cefaleias trigemino-autonômicas atualmente é implicada a disfunções hipotalâmicas, e recentemente vem sendo proposta a teoria de uma disfunção do sistema circadiano como parte da fisiopatologia.

AVALIAÇÃO INICIAL

O primeiro passo no atendimento do paciente com cefaleia é a avaliação dos sinais vitais e a garantia da estabilidade clínica. Segue-se então com uma anamnese direcionada à verificação de sinais de alarme e com um exame neurológico direcionado. Com esses dados iniciais, deve-se estabelecer a necessidade de exames complementares para investigação etiológica. O tratamento sintomático deve ser instaurado simultaneamente à investigação e guiado pela intensidade da dor e por outros sintomas associados. Algumas cefaleias primárias podem ser reconhecidas pela história e devem ser tratadas de acordo com a etiologia suspeita - como a crise de migrânea ou a cefaleia em salvas.

Sinais de alarme

A Tabela 1 resume os sinais de alarme referentes à cefaleia.

Entre os sinais de alarme, é importante destacar a importância do padrão de instalação da cefaleia. A intensidade da dor e a resposta ao tratamento sintomático são maus preditores de causas secundárias. Frequentemente, a migrânea se apresenta com episódios de dor muito intensa e incapacitante e, por vezes, não responde ao tratamento inicial. Por outro lado, cefaleias secundárias como a dissecção arterial cervical ou a hemorragia subaracnóidea podem apresentar-se com intensidade moderada e responder com melhora inicial ao uso de analgésicos comuns. Nesses casos, é fundamental estabele-

TABELA 1 Sinais de alarme

Padrão	Mudança evidente no padrão de uma cefaleia preexistente, cefaleia em piora progressiva ou refratária ao tratamento
Início	Súbito, pico de intensidade em segundos (*thunderclap*), primeiro episódio da cefaleia intensa
Sistêmicos	Febre, toxemia, *rash* cutâneo, rigidez nucal, emagrecimento, doenças reumatológicas, imunossupressão, neoplasia
Idade	Início após os 40 anos
Neurológicos	Déficit focal, papiledema, rebaixamento do nível de consciência, convulsão

cer a forma de instalação da dor. Cefaleias de forte intensidade e que atingem o seu pico em poucos segundos são consideradas cefaleias em trovoadas, ou *thunderclap*, e, até prova em contrário, devem ser consideradas como cefaleias secundárias. Outro fator importante é a história prévia de crises semelhantes. Pacientes avaliados no pico de uma crise de cefaleia primária de forte intensidade tendem a considerar aquele evento o mais intenso da vida. Após a analgesia inicial, deve-se verificar a existência de uma cefaleia recorrente, por vezes negligenciada pelo próprio paciente. Além da intensidade da dor, deve-se averiguar se há outras características que a diferenciam dos episódios prévios. Uma vez estabelecida uma mudança de padrão em relação a uma cefaleia habitual do paciente, a investigação complementar se torna necessária.

EXAME CLÍNICO

No exame geral, avalia-se o nível de consciência, os sinais vitais e a presença de toxemia e de lesões de pele. No exame neurológico, verificam-se estado cognitivo (orientação, presença de agitação, desatenção ou sonolência), sinais focais com ênfase na avaliação dos pares cranianos e sinais meníngeos. Deve-se destacar a fundamental importância da avaliação do fundo de olho no atendimento inicial. Um estudo com pacientes que se apresentaram ao serviço de emergência com queixa principal de cefaleia evidenciou alterações à oftalmoscopia direta não midriática em 8,5% dos pacientes. A presença de alterações a esse exame mostrou-se importante preditor de alterações ao exame de imagem (41%) e internação hospitalar (21%). Os principais achados patológicos são papiledema, palidez de papilas e hemorragia retiniana.

Investigação complementar

A necessidade de exames complementares na investigação da cefaleia no pronto atendimento é determinada pela presença de sinais de alarme, que devem ser identificados na história e no exame clínico.

Na história, os principais elementos são: mudança no padrão da crise, cefaleia de forte intensidade e início súbito, infecção concomitante, dor desencadeada por exercício físico ou atividade sexual, início após os 40 anos e imunossupressão prévia.

No exame físico, os principais achados de risco são: alteração do nível de consciência, sinais de toxemia, meningismo, sinais neurológicos focais e fundo de olho alterado, especialmente com papiledema.

O primeiro exame a ser solicitado é a tomografia de crânio (TC) sem contraste. Na suspeita de infecção (meningite ou meningoencefalite), a punção lombar para análise do liquor deve ser realizada caso não haja uma contraindicação, como hipertensão intracraniana por lesão com efeito expansivo. Na suspeita de hemorragia subaracnóidea, quando a TC de crânio não é diagnóstica, recomenda-se seguir com o exame do liquor, que tem maior especificidade cerca de 12 horas após o início da dor. Quando a suspeita é de trombose venosa cerebral, a venografia por TC ou ressonância magnética (RM) está indicada. O estudo de vasos arteriais deve ser realizado na suspeita de dissecção arterial cervical, aneurisma cerebral e síndrome da vasoconstrição arterial reversível; também pode ser feito por TC ou RM. Pacientes idosos com quadro suspeito de arterite de células gigantes devem ter dosada a velocidade de hemossedimentação (VHS) e, caso alterada, devem ser submetidos à biópsia da artéria temporal.

CEFALEIAS SECUNDÁRIAS

Hemorragia subaracnóidea (HSA)

Condição potencialmente grave, a HSA se apresenta com cefaleia súbita e de forte intensidade em cerca de 97% dos pacientes. A principal causa é a ruptura de um aneurisma cerebral. A investigação inicial se dá com uma TC de crânio sem contraste, que apresenta sensibilidade de 98% para detectar sangramento intracraniano nas primeiras 12 horas do início do sintoma. Pacientes com suspeita clínica e TC de crânio devem realizar punção liquórica para excluir a presença de sangramento não detectável pelo exame de imagem. A sensibilidade do exame do liquor

nas primeiras horas do sangramento se aproxima a 100%, mas um acidente de punção pode gerar resultado falso-positivo. Parâmetro importante para diferenciar esses casos é a xantocromia à espectroscopia após centrifugação, que fica mais evidente após 12 horas do sangramento.

Pacientes com achado de sangramento meníngeo nesse contexto devem ser submetidos a exame de imagem para estudo de vasos, como angiotomografia, angiorressonância ou arteriografia digital. O tratamento deve ser realizado conforme a etiologia, e, em geral, os pacientes devem ser admitidos em UTI para monitorização contínua, com especial atenção quanto a sinais de hipertensão intracraniana e crise convulsiva. Devem também ser avaliados por equipe de neurocirurgia e/ou radiologia intervencionista para programação do tratamento definitivo conforme topografia e evolução clínica do paciente.

Dissecção arterial

Causa comum de acidentes vasculares cerebrais (AVC) em jovens, a dissecção arterial espontânea tem como apresentação clínica mais comum a dor cervical ou craniana. A evolução da dor pode ser gradual ou súbita (em *thunderclap*). Na dissecção carotídea, a dor geralmente é cervical, retro-orbitária e frontal, e a síndrome de Horner pode estar presente, geralmente parcial, com semiptose e miose e sem o componente de anidrose. Na dissecção vertebral, a dor é comumente cervical posterior, com irradiação para região occipital e temporal. É mais comum em mulheres e pode estar relacionada a história de traumas de baixo impacto, manipulação quiropráxica da coluna cervical e posturas viciosas em hiperextensão do pescoço. O diagnóstico é feito através de exames de imagem com estudos direcionados para vasos arteriais cervicais e intracranianos, com angiotomografia ou angiorressonância. A RM de crânio está indicada para avaliar presença de focos isquêmicos, que podem ser oligossintomáticos. Avanço recente, o estudo de parede de vaso por ressonância magnética de alta resolução vem permitindo melhor definição das lesões arteriais. Pacientes que se manifestam com sinais de isquemia cerebral aguda não têm contraindicação ao tratamento padrão do AVC e devem ser submetidos a trombólise quando elegíveis. O tratamento da dissecção pode ser realizado com antiagregação plaquetária ou anticoagulação, não havendo consenso na literatura quanto à escolha de um deles.

TROMBOSE VENOSA CEREBRAL

A trombose venosa cerebral é uma condição potencialmente grave que em até 89% dos pacientes se manifesta tendo a cefaleia como o principal sintoma, o qual, por vezes, pode ser o único. A instalação é geralmente gradual e progressiva no período de dias, mas apresentação súbita em *thunderclap* é possível e não é rara. Outra forma de apresentação frequente é com fenótipo da enxaqueca associada a foto e fonofobia, náusea e vômitos, razão pela qual é importante um alto índice de suspeição em pacientes com fatores de risco (como aqueles com trombofilias, gestação e puerpério). Até 40% dos pacientes evoluem com um episódio de crise convulsiva. Outros sintomas neurológicos potencialmente presentes são relacionados à hipertensão intracraniana (piora ao deitar-se e com manobra de Valsalva) e à encefalopatia (quadro confusional, desorientação, apatia). Na avaliação clínica inicial, é fundamental a realização do fundo de olho, que pode revelar papiledema e apontar para uma patologia secundária diante de uma apresentação com características aparentemente primárias. Investigação com exame de imagem deve ser realizada para todos os pacientes com suspeita clínica. Os exames de escolha para casos suspeitos de trombose venosa cerebral são a RM de crânio com venografia, mas, na indisponibilidade do exame, pode-se substituí-lo pela associação de TC de crânio com venografia de crânio por TC, com sensibilidade e especificidade estimadas em 85 e 91%. O tratamento é feito com anticoagulação, e pacientes com o diagnóstico confirmado devem receber o tratamento inicial em UTI.

Síndrome da vasoconstrição cerebral reversível

Grupo de condições que cursam com estreitamento e dilatação multifocais de artérias cerebrais, com comportamento reversível, que tipicamente se manifestam com cefaleia em trovoada (*thunderclap*) e, menos frequentemente, com sinais focais, edema cerebral difuso, crise convulsiva e ACV isquêmico (ACVi). Para confirmação, deve-se proceder ao exame de liquor que, por definição, deve ser normal ou pouco alterado (tipicamente proteína não maior que 70 mg/dL e celularidade inferior a 20 cél/mm^3, com glicose normal e sem evidência de hemorragia subaracnóidea). Estudo arterial evidencia dilatações

e estreitamentos segmentares das artérias cerebrais, porém o primeiro exame pode ser normal em até 55% dos casos, sendo por vezes necessário repeti-lo em quatro semanas. As alterações arteriais se revertem espontaneamente em até 12 semanas. Os fatores de risco mais comuns são: parto e puerpério, inibidores de recaptação de serotonina, triptanos, pseudoefedrina, ergotamina e drogas de abuso como maconha, cocaína, anfetaminas e ecstasy. O tratamento é de suporte, direcionado ao controle arterial e à melhora das complicações, não havendo medida específica com evidência na literatura.

Hipotensão liquórica espontânea

O padrão mais típico de apresentação da hipotensão liquórica espontânea é com cefaleia que piora em ortostase e melhora em decúbito, mas que também pode se apresentar sem clara relação com a ortostase e, mais raramente, com cefaleia em *thunderclap*. Pacientes com história recente de punção lombar não necessitam exames para investigação diagnóstica; os demais casos são suspeitos de hipotensão liquórica espontânea e devem ser investigados. O primeiro exame diagnóstico a ser realizado é a RM, que evidencia sinais indiretos de hipotensão liquórica: realce paquimeníngeo difuso, coleções subdurais, posição baixa de estruturas encefálicas, alargamento hipofisário e ingurgitamento dos plexos venosos epidurais. A punção lombar diagnóstica pode revelar hipotensão liquórica, com pressão de abertura inferior a 6 cmH_2O, quimiocitologia normal ou com leve pleocitose linfomonocitária e aumento da proteinorraquia. A RM de medula pode evidenciar sinais indiretos de fístula liquórica espontânea. Para a identificação de pontos de fístula liquórica, o exame mais indicado é a mielotomografia. A topografia mais comum de fístula é a transição cervicotorácica. O manejo introdutório para pacientes com quadro agudo inicial consiste em repouso em decúbito e analgesia associada ao uso de cafeína. Pacientes que não respondem ao tratamento inicial após uma a duas semanas, que apresentam cefaleia muito incapacitante, que têm história de doenças do tecido conjuntivo ou que se apresentam após a fase aguda têm indicação de realizar tratamento com *blood patch* epidural. A resposta ao primeiro procedimento é variável e cerca de 50% dos pacientes necessitam um segundo procedimento para resolução. Mais raramente, podem ser necessários de quatro a seis procedimentos.

Hipertensão intracraniana

Diversas patologias podem cursar com hipertensão intracraniana, entre elas, as principais são neoplasia primária ou metastática de sistema nervoso central (SNC), hematoma subdural, hemorragia intraparenquimatosa (especialmente em regiões próximas ao aqueduto cerebral) e síndrome de hipertensão intracraniana idiopática ou pseudotumor *cerebri*.

A cefaleia comumente apresenta padrão de piora da intensidade progressiva ao longo de dias a semanas, com intensificação na posição supina. Além disso, pode-se notar piora pela manhã e melhora ao se levantar.

O exame neurológico pode evidenciar alterações do nível de consciência (especialmente nos quadros agudos), déficits focais progressivos por vezes discretos e não notados pelos pacientes (nos casos de neoplasia intracraniana) e papiledema, sendo a avaliação do fundo de olho obrigatória na suspeita clínica de hipertensão intracraniana. Diplopia horizontal pode estar presente secundária à hipertensão intracraniana, porém não necessariamente constitui um sinal focal.

Cefaleia com progressão de piora há meses ou anos também deve ser investigada, mas, na ausência de alterações neurológicas ao exame, raramente está relacionada a causas expansivas, sendo comumente progressão de cefaleia primária não tratada.

A investigação deve ser iniciada com um exame de neuroimagem, preferencialmente a TC craniana devido a sua rapidez e agilidade em excluir alterações agudas mais graves (como hemorragia intraparenquimatosa ou sinais de hidrocefalia aguda). A RM de crânio é um exame mais detalhado e pode ser fundamental nos casos em que a TC não auxilia no diagnóstico. Uma vez excluídas lesões com efeito de massa, deve-se realizar a punção lombar com o paciente em decúbito lateral para aferição da pressão de abertura. Níveis superiores a 250 mmH_2O indicam hipertensão intracraniana. Por fim, deve-se concluir a investigação com estudo venoso cerebral por angiotomografia ou angiorressonância, a fim de excluir a hipótese de trombose venosa cerebral.

Pacientes com sinais clínicos de hipertensão intracraniana (papiledema ou diplopia secundária à paresia do VI par), sem lesões estruturais (com confirmação por RM), que apresentam o exame do liquor com aumento da pressão de abertura e sem alterações quimiocitológicas têm o diagnóstico de pseudotumor *cerebri*. Nesses casos, deve-se proce-

der à avaliação do campo visual; o tratamento inicial com acetazolamida visa ao controle da hipertensão e à prevenção da perda visual. Pacientes com quadros graves e de rápida progressão podem ser candidatos a fenestração do nervo óptico ou derivação ventrículo-peritoneal.

CEFALEIAS PRIMÁRIAS

Cefaleia tensional

A apresentação clínica mais comum é de cefaleia de leve a moderada intensidade, bilateral ou holocraniana, não pulsátil, sem outros sintomas associados. Pode eventualmente ser acompanhada de foto ou fonofobia e raramente cursa com náusea. Outro aspecto que a diferencia das crises típicas de migrânea é que não costuma piorar com esforços e nem limitar as atividades usuais dos pacientes. É incomum que o paciente procure o pronto atendimento por cefaleia tensional, sendo sempre importante investigar diferenciais como migrânea crônica, que pode cursar com perda das características fenotípicas das crises. O tratamento do episódio agudo é feito com analgésicos comuns (p. ex., dipirona, paracetamol) ou anti-inflamatórios não hormonais (p. ex., cetoprofeno, ibuprofeno, nimesulida).

Migrânea

É a cefaleia primária mais recorrente no pronto atendimento. A apresentação clínica mais comum é de dor unilateral, pulsátil, de moderada a forte intensidade, associada a foto e/ou fonofobia, náusea e/ou vômitos e piora com esforço. Frequentemente, algumas dessas características podem estar ausentes, especialmente em pacientes com migrânea crônica. A duração é, tipicamente, de 4 a 72 horas; crises mais prolongadas são chamadas de estado migranoso. A investigação complementar deve ser realizada quando são identificados sinais de alarme, como mudança no padrão das crises ou alterações ao exame neurológico. Pacientes com história bem definida e exame neurológico normal não necessitam exames complementares para investigação. As principais classes de drogas para o tratamento da crise aguda são os triptanos, os anti-inflamatórios não hormonais, os analgésicos comuns e os bloqueadores dopaminérgicos. Opções de segunda linha são corticosteroides, anticonvulsivantes e sulfato de magnésio. Um passo fundamental no tratamento da crise de enxaqueca é hidratação adequada. Além da perda de líquidos por vômitos, a enxaqueca cursa com gastroparesia e redução da ingesta geral de alimentos e líquidos, devendo-se sempre considerar expansão volêmica, caso não haja contraindicações. Pacientes refratários ao tratamento inicial no pronto atendimento podem ser considerados para admissão intra-hospitalar visando ao controle de crises. Pacientes que apresentam alodínia nos pontos de emergência dos nervos grandes-occipitais podem responder bem ao bloqueio anestésico com lidocaína como tratamento adjuvante.

Recentemente, foram aprovadas novas antagonistas de receptores CGRP - drogas específicas lançadas para o tratamento da crise de migrânea e profilaxia, as quais, no entanto, ainda não estão disponíveis no Brasil.

Tratamento agudo da migrânea

O objetivo do tratamento de crise aguda da migrânea (Tabela 2) no pronto atendimento é estabelecer rápido alívio da dor, com mínimo efeito colateral e redução do risco de recidiva. Após o controle, pacientes devem ser orientados quanto ao acompanhamento pós-alta. Sempre que possível, o tratamento deve ser realizado em ambiente calmo e com pouca luminosidade.

Passo importante e por vezes negligenciado no tratamento da crise é o estabelecimento de hidratação adequada, uma vez que diversos mecanismos relacionados à crise da migrânea podem promover um estado de desidratação, entre eles a gastroparesia, os vômitos de repetição e a poliúria frequentemente observada no período prodrômico. Os benefícios de uma hidratação adequada são consensuais na literatura.

O tratamento medicamentoso deve ser estabelecido de preferência por via parenteral, ou com *spray* nasal no caso dos triptanos (medicações específicas para o tratamento da crise aguda da migrânea, contraindicados na presença de doença arterial prévia ou hipertensão sistêmica mal controlada). As classes de medicações disponíveis, além dos triptanos, são os analgésicos comuns (dipirona e paracetamol), os anti-inflamatórios não hormonais (cetoprofeno, diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, cetorolaco), os bloqueadores dopaminérgicos (metoclopramida, clorpromazina), os anticonvulsivantes (valproato de sódio) e, em segunda linha, o sulfato de magnésio.

Pacientes com náusea ou vômitos se beneficiam do uso de bloqueadores dopaminérgicos, dimenidrato ou ondasentrona.

O corticoide pode ser utilizado em pacientes com história de recidiva precoce ou crise prolongada. A formulação mais estudada é a dexametasona, 8-12 mg IV.

O tratamento adjuvante com bloqueio anestésico dos nervos occipitais maior e menor, uni ou bilateralmente, realizado com lidocaína 2%, é uma alternativa considerada eficaz, mas que ainda carece de estudos prospectivos controlados.

Alguns trabalhos avaliaram a eficácia do uso de oxigênio normobárico em alto fluxo, mas não obtiveram sucesso na apresentação de evidência de benefício do tratamento.

Se houver melhora completa da dor após a primeira medida iniciada, deve-se liberar o paciente para seguimento ambulatorial. Se houver piora ou se não houver melhora com a primeira medida, deve-se associar outra classe de droga – por exemplo, se o paciente não apresentar melhora com analgésico ou anti-inflamatório não hormonal, associam-se bloqueador dopaminérgico e/ou triptanos parenterais. Nesses casos, deve-se também considerar a necessidade de investigação de patologias secundárias sobrepostas e a possibilidade de internação para controle de crises refratárias.

Orientação após alta

Pacientes com migrânea têm crises recorrentes e por vezes frequentam o pronto atendimento para obter alívio adequado. Muitas vezes, desconhecem o diagnóstico e o prognóstico da doença, especialmente o aumento do risco de cronificação com o aumento da frequência de crises e com o abuso de analgésicos. O atendimento na emergência acaba sendo o único contato com um médico para muitas dessas pessoas que, de resto, não apresentam outras comorbidades. Por isso, é fundamental que, após o controle da crise de migrânea, o emergencista oriente os pacientes quanto ao tratamento de recidivas após a alta, identifique aqueles sob maior risco de cronificação e os encaminhe para acompanhamento especializado e tratamento profilático.

CEFALEIA EM SALVAS

Entre as cefaleias trigêmino-autonômicas, a cefaleia em salvas é a mais frequente. Predomina na população do sexo masculino e tem pico de incidência entre a terceira e a quinta décadas de vida. A apresentação clínica é de cefaleia de forte intensidade, unilateral, acometendo região periorbitária e temporal, acompanhada de sintomas autonômicos ipsilaterais (hiperemia conjuntival, lacrimejamento e ptose, congestão nasal unilateral e rubor facial) e sensação de agitação ou inquietação durante a crise. A duração de cada episódio é curta (entre 15 e 180 minutos), e os surtos duram entre um e três meses na forma episódica, com frequência que varia de um episódio a cada dois dias até oito por dia.

TABELA 2 Tratamento agudo da migrânea

Crise leve a moderada
Analgésicos comuns
▪ Dipirona 500-2.000 mg IV ou VO
▪ Paracetamol 500-750 mg VO
Crise moderada a intensa
Anti-inflamatórios não hormonais
▪ Cetoprofeno 100 mg IV ou IM
▪ Diclofenaco 75 mg IM
▪ Cetorolaco 30-60 mg IV ou 30 mg IM
▪ Naproxeno 500 mg VO
Triptanos
▪ Sumatriptano
– 6 a 12 mg VS
– 50 a 200 mg VO
– 10 a 20 mg spray nasal
– A dose inicial pode ser repetida após 2 horas
▪ Zolmitriptano 2,5 a 5 mg VO
▪ Rizatriptano 5 a 10 mg VO
▪ Naratriptano 2,5 a 5 mg VO
Antieméticos e antagonistas dopaminérgicos
▪ Dimenidrato 30 mg
▪ Metoclopramida 10 mg VO, IV* ou IM
▪ Clorpromazina 10 a 25 mg IV** ou VO
▪ Prometazina 25 mg IM
▪ Haloperidol 2,5 a 5 mg, IM ou IV**
Tratamento de segunda linha
▪ Valproato de sódio 1.000 mg IV
▪ Sulfato de magnésio 2.000 mg IV (mais eficaz na migrânea com aura)
Prevenção de recorrência
▪ Dexametasona 4-12 mg IV

* Administração IV deve ser lenta pelo risco de reações extrapiramidais agudas.
** Paciente deve ser monitorizado durante a administração IV pelo risco de prolongamento do intervalo QT.

Tratamento agudo da cefaleia em salvas

As duas opções de primeira linha para o tratamento da crise aguda de salvas são: oxigênio a 100%, com fluxo de 10-12 L/min em máscara não reinalante por 10-20 minutos, e sumatriptano 6 mg via subcutânea, ou 20 mg *spray* nasal - formulação oral tem menor efetividade. Uma opção para pacientes refratários é o uso de lidocaína intranasal (ipsilateral ao lado dos sintomas) a 4-10%.

Após resolução, deve-se encaminhar o paciente para acompanhamento neurológico, informá-lo sobre fatores desencadeantes de crises (p. ex., bebidas alcoólicas, tabagismo e substâncias voláteis com odor intenso) e considerar a necessidade de tratamento de ponte com corticoide e profilaxia.

NEURALGIAS CRANIANAS

As neuralgias cranianas são caracterizadas por episódios de curta duração (segundos), de dor, em choque ou fisgada, de forte intensidade e de caráter paroxístico. Apresentam pontos-gatilho capazes de desencadear período de refratariedade e episódios de dor. Quadros de neuralgia craniana devem sempre ser investigados quanto a causas secundárias com exame de imagem e estudo de vasos cranianos. As etiologias comuns são compressão por alça vascular, neuroma do acústico, meningeoma, aneurisma sacular e esclerose múltipla. Casos em que a investigação não aponta causa secundária são considerados como neuralgias essenciais.

A neuralgia craniana mais comum é a do trigêmeo, que geralmente acomete o território de V3 e/ou V2, raramente sendo bilateral ou acometendo V1. O tratamento de primeira linha é realizado com carbamazepina. Outras drogas consideradas efetivas são a oxcarbazepina, a fenitoína, o baclofeno e a lamotrigina. Em casos refratários, deve-se encaminhar o paciente para avaliação cirúrgica.

A Figura 1 apresenta a avaliação inicial do paciente com cefaleia.

TABELA 3

Sinal de alarme	Principais diagnósticos diferenciais	Investigação complementar
Início súbito (pico em segundos a minutos)	HSA, aneurisma, HIP, TVC, dissecção	Neuroimagem Estudo de vasos cranianos e cervicais Punção lombar (após neuroimagem)
Piora progressiva	HSD, hipertensão intracraniana (neoplasia)	Neuroimagem
Início após os 50 anos	Arterite de células gigantes, neoplasias, glaucoma	VHS Neuroimagem
Sintomas sistêmicos associados (febre, emagrecimento)	Meningite, encefalite, doenças autoimunes, neoplasia	Neuroimagem Punção lombar Hemograma e exames séricos Provas inflamatórias e autoimunes
Alteração neurológica focal ou do nível de consciência	HSA, AVCH, dissecção, infecção, neoplasia	Neuroimagem Considerar estudo de vasos cranianos e cervicais Punção lombar (após neuroimagem)
Papiledema	Lesão expansiva, hipertensão benigna, meningite	Neuroimagem Punção lombar (após neuroimagem)
Comorbidades: HIV e neoplasia	Infecções oportunistas, metástase	Neuroimagem Punção lombar
Gestação e puerpério	Trombose venosa central, dissecção arterial	Neuroimagem Estudo de vasos cranianos e cervicais
Deflagrada por esforço ou manobra de Valsalva	Hemorragia subaracnóidea, vasoconstrição arterial reversível	Neuroimagem Estudo de vasos cranianos e cervicais Considerar punção lombar
História de traumatismo craniano	Hematoma subdural, hemorragia subaracnóidea, dissecção arterial	Neuroimagem Estudo de vasos cranianos e cervicais

AVCH: acidente vascular cerebral hemorrágico; HIP: hemorragia intraparenquimatosa; HSA: hemorragia subaracnóidea; HSD: hematoma subdural; TVC: trombose venosa central; VHS: velocidade de hemossedimentação.

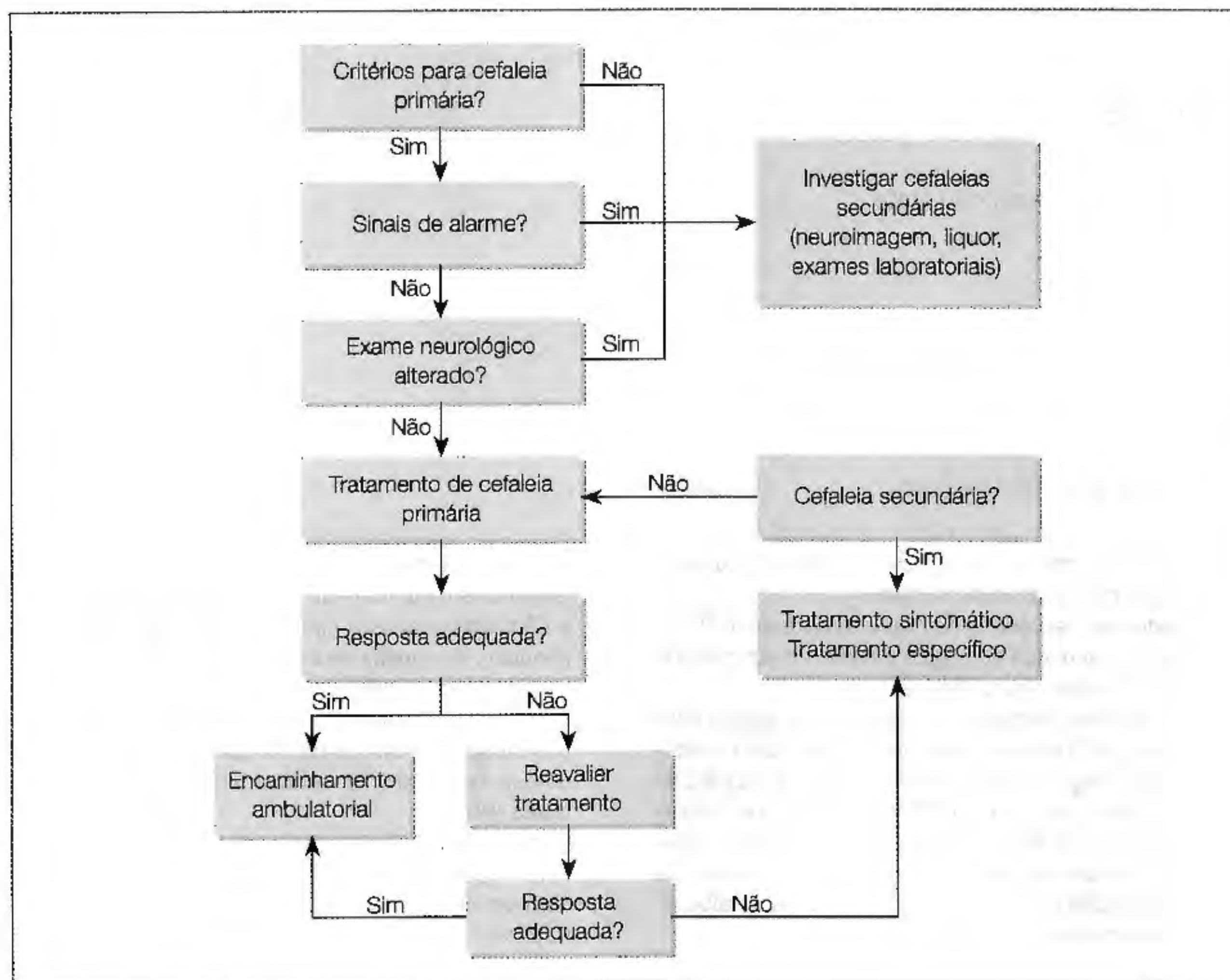


FIGURA 1 Avaliação inicial do paciente com cefaleia.

LITERATURA RECOMENDADA

1. ACR. ACR headache appropriateness criteria. JACR. 2013:1-11.
2. Bruce BB, Biousse V, Newman NJ. Nonmydriatic ocular fundus photography in neurologic emergencies. JAMA Neurol. 2015;72(4):455-9.
3. Cady RK. Red flags and comfort signs for ominous secondary headaches. Otolaryngol Clin North Am. 2014;47(2):289-99.
4. Ferro JM. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). Stroke. 2004;35(3):664-70.
5. Frederiksen SD, Haanes KA, Warfvinge K, Edvinsson L. Perivascular neurotransmitters: Regulation of cerebral blood flow and role in primary headaches. J Cereb Blood Flow Metab. 2017:0271678X1774718.
6. Gelfand AA, Goadsby PJ. A neurologist's guide to acute migraine therapy in the emergency room. The Neurohospitalist. 2012;2(2):51-9.
7. Mokri B. Spontaneous CSF leaks. Neurol Clin NA. 2014;32(2):397-422.
8. Speciali JG, Kowacs F, Jurno ME, et al. Protocolo nacional para diagnóstico e manejo das cefaleias nas unidades de urgência do Brasil. 2018.
9. Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T. GBD 2015: migraine is the third cause of disability in under 50s. J Headache Pain. 2016;17(1):0-3.
10. Wetzel SG, Kirsch E, Stock KW, Kolbe M, Kaim A, Radue EW. Cerebral veins: Comparative study of CT venography with intraarterial digital subtraction angiography. Am J Neuroradiol. 1999;20(2):249-55.

31

Ascite

Rodrigo Antonio Brandão Neto

Pontos importantes

- Ascite é definida como acúmulo patológico de líquido na cavidade peritoneal.
- Todos os pacientes com ascite no exame físico sem diagnóstico etiológico devem ser submetidos à paracentese diagnóstica.
- Os exames diagnósticos séricos e do líquido ascítico devem ser solicitados de acordo com as hipóteses diagnósticas, embora contagem de células no líquido ascítico com diferencial, cultura e concentração de albumina sempre devam ser solicitadas.
- Um dos passos mais importantes na avaliação de uma ascite é a realização do gradiente de albumina soro-ascite (GASA).
- As etiologias da ascite podem ser divididas em relacionadas à hipertensão portal (GASA aumentado) e não relacionadas à hipertensão portal (GASA diminuído). As causas de ascite devem ser investigadas em uma sequência objetiva e custo-efetiva.
- Pacientes cirróticos com novos sintomas sistêmicos ou abdominais devem ser avaliados para a hipótese diagnóstica de peritonite bacteriana espontânea (PBE).
- O tratamento da ascite depende da etiologia e em cirróticos inclui diuréticos e paracentese, que podem ser necessários em pacientes com ascite refratária.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

Ascite é definida como acúmulo patológico de líquido na cavidade peritoneal. O termo vem do grego "*askites*", que significa saco ou bolsa.

Pode ocorrer por múltiplas causas, incluindo neoplasia maligna; no entanto, a relação entre cirrose e ascite é extremamente importante. Cirrose hepática é responsável por 85% das ascites, e ascite está presente em 30% dos pacientes cirróticos no diagnóstico, ocorrendo em 60% dos restantes nos próximos 10 anos. A presença de ascite em pacientes cirróticos é associada com mortalidade de 15% em 1 ano e 44% em 5 anos.

O diagnóstico de ascite tem sido complicado recentemente pela epidemia de obesidade no mundo, e a sensibilidade do exame físico para detecção de ascite é relativamente baixa, variando entre 50 e 94%, com especificidade de 30 a 80%.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

A cirrose hepática, como já pontuado, é a principal causa de ascite. Outras causas de ascite são sumarizadas na Tabela 1.

TABELA 1 Principais causas de ascite

Etiologia	Frequência
Cirrose hepática	81-85%
Neoplasias malignas	10%
Insuficiência cardíaca	3-5%
Tuberculose	1-6,5%
Diálise	1%
Doença pancreática	1%
Outras causas	2%

O aparecimento de ascite no paciente cirrótico é o evento final de uma série de alterações anatômicas, fisiológicas e bioquímicas. A presença de hipertensão portal é uma condição essencial para aparecimento da ascite. Pressão portal maior do que 12 mmHg é necessária para que ocorra retenção de líquido, e a reversão da hipertensão portal pode levar ao desaparecimento da ascite.

A partir do aparecimento da hipertensão portal, mudanças importantes na circulação esplâncnica ocorrem, como a abertura de colaterais portossistêmicos que servem de *shunts* nesta circulação. Além disso, ocorre aumento da circulação de mediadores

inflamatórios e produtos de origem bacteriana. Essas alterações são secundárias a um supercrescimento bacteriano intraluminal, aumento da permeabilidade capilar e translocação bacteriana. A presença de *shunts* portossistêmicos, associada à diminuição da capacidade hepática de metabolização desses mediadores, leva a um processo de vasodilatação esplâncnica, e ocorre o que chamamos de circulação hiperdinâmica do paciente cirrótico, com aumento de débito cardíaco, diminuição da resistência vascular periférica e da pressão arterial. Haverá, então, diminuição do volume circulante efetivo com consequente ativação de barorreceptores e sistemas vasoativos, com aumento da produção de norepinefrina, endotelina, prostaglandinas, vasoconstritores e ativação do sistema renina-angiotensina e produção de ADH, que diminuirão a perfusão renal e causarão retenção liquida e aparecimento da síndrome hepatorrenal e ascite.

Classicamente, duas teorias foram criadas para explicar o aparecimento da ascite nesses pacientes: *underfilling* e *overflow*. Na teoria do *underfilling*, a pressão portal aumentada levaria ao extravasamento de fluido, e a hipovolemia resultante levaria à ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, responsável por retenção de sódio e água, aumento do volume plasmático e da pressão portal. A teoria do *overflow* propõe que o evento primário é a retenção de sódio e água, expansão plasmática e aumento da pressão portal com extravasamento líquido. As duas teorias parecem contribuir para o aparecimento da cirrose em diferentes momentos, mas o mecanismo fisiopatológico mais aceito é a combinação de ambas associadas à vasodilatação generalizada que ocorre nesses pacientes. Há evidências mais recentes de que o volume circulante efetivo neles se encontra diminuído, e há ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Além disso, em estágios mais avançados o aumento da secreção do hormônio antidiurético parece apresentar papel preponderante para o acúmulo de líquido na cavidade abdominal. Novas teorias para o aparecimento da cirrose precisaram, necessariamente, incluir esses fatores.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A principal queixa do paciente geralmente está relacionada ao aumento do volume abdominal.

A abordagem inicial é descartar outras causas para o sintoma, principalmente distensão gasosa das alças intestinais ou massas intra-abdominais. A epidemia mundial de obesidade cria uma dificuldade diagnóstica nesses pacientes, com o panículo adiposo sendo ocasionalmente confundido com ascite. A distensão abdominal causada pela ascite é na maioria das vezes indolor, exceto em caso de inflamação associada ou grande volume de ascite. Podem ocorrer desconforto respiratório e dispneia por compressão pulmonar pelo líquido ascítico. Saciedade precoce também é um dos sintomas relatados. Os pacientes podem ter edema periférico e, caso apresentem peritonite bacteriana espontânea (PBE), podem ocorrer febre ou confusão mental.

O exame físico é parte essencial no diagnóstico e tem a capacidade de detectar volumes a partir de 1.500 mL coletados na cavidade. A manobra mais sensível para essa detecção é a macicez móvel. Em pacientes sem macicez móvel e com distensão abdominal, a chance de a ascite estar presente é de apenas 10%. A sensibilidade do exame físico e a sua especificidade variam de 50 a 94% e 29 a 82%, respectivamente. O diagnóstico pode ser realizado em ascites de menor volume com a ultrassonografia, que pode detectar a partir de 100 mL de volume.

Uma vez definido que o paciente apresenta ascite, deve-se pensar no diagnóstico diferencial das possíveis etiologias, com diferentes achados em diferentes patologias. Assim, vale pesquisar:

- Fatores de risco para doença hepática, que incluem: consumo de álcool (risco aumentado de cirrose com consumo de álcool > 80 g/dia em homens e 20 g/dia em mulheres em 10 anos) ou situações de risco aumentado de contaminação por vírus da hepatite (uso de drogas injetáveis, práticas sexuais de risco etc.).
- Avaliar antecedente de tuberculose, realização de diálise, doenças associadas como lúpus eritematoso sistêmico (LES) e esclerodermia, que podem estar associadas a hepatite autoimune ou cirrose biliar primária, insuficiência cardíaca, neoplasias, doença pancreática, obesidade, diabetes e doenças sexuais transmissíveis.
- Exame físico: deve-se procurar achados sugestivos de doença cardíaca como estase jugular, edema periférico e B3; estigmas de doença hepática como telangiectasias e hipertrofia de parótidas; achados sugestivos de doença neoplásica como nódulos supraclaviculares (alto risco de neoplasia), abdome escavado, nódulos em parede abdominal ou nódulo periumbilical (nódulo sister Mary-Joseph) também são importantes.

A ascite pode ainda ser graduada conforme seu tamanho:

- Grau 1: ascite pequena, detectada apenas por exame de imagem.
- Grau 2: ascite moderada, com distensão discreta do abdome.
- Grau 3: grande ascite com importante distensão abdominal.

EXAMES COMPLEMENTARES

Os exames complementares servem para confirmar a presença de ascite.

Exames de imagem como ultrassonografia e tomografia computadorizada de abdome detectam ascite em quantidades menores do que 100 mL, que seriam impossíveis de se detectar pelo exame físico. Ultrassonografia pode ainda auxiliar a paracentese.

O exame fundamental para o diagnóstico de ascite é a paracentese diagnóstica com envio do líquido para análise clínica. A paracentese deve ser realizada com todos os cuidados assépticos e paramentação adequada. A punção do líquido ascítico é realizada através de punção na linha média ou na fossa ilíaca esquerda (no 1/3 distal da linha que liga o umbigo à crista ilíaca anterossuperior). Quando a punção é realizada acima da linha média é necessário esvaziar a bexiga antes da realização do procedimento. É necessário ainda evitar a punção próximo a cicatrizes cirúrgicas abdominais para se evitar perfuração de alças intestinais aderidas à cicatriz. A presença de coagulopatia não é contraindicação ao procedimento, embora alguns autores considerem que coagulação intravascular disseminada (CIVD) e fibrinólise sejam contraindicações relativas. Não é necessária a realização de transfusão de plasma fresco congelado (PFC) antes do procedimento e uma análise de custo observou que é necessária a transfusão de 50 a 100 unidades de PFC para prevenir a transfusão de uma única unidade de concentrado de hemácias. Hematoma de parede abdominal ocorre em cerca de 1% dos pacientes, e complicações mais graves como hemoperitôneo ou perfuração de parede intestinal ocorrem somente em cerca de 0,1%, mesmo em pacientes com importantes alterações no coagulograma. Em particular, em pacientes com peritonite bacteriana espontânea (PBE), um atraso na realização da paracentese implica um aumento da mortalidade de até 3,3% por hora.

A punção do líquido ascítico tem indicação formal em todos os pacientes com ascite de etiologia indefinida. Outras indicações estabelecidas pela literatura incluem:

- Na admissão hospitalar.
- Condições clínicas suspeitas de infecção, dor abdominal ou febre.
- Encefalopatia hepática.
- Anormalidades laboratoriais que sugerem infecção.
- Deterioração da função renal.
- Sangramento gastrointestinal (descartar PBE).

A análise do líquido ascítico deve verificar a concentração de albumina. Em 1991 foi demonstrado por Runyon et al. que o GASA, que representa diferença entre a concentração de albumina sérica e do líquido ascítico, conseguia definir com acurácia de 97% ascites causadas por hipertensão portal. O GASA pode ser interpretado da seguinte maneira:

- GASA = albumina sérica – albumina do líquido ascético.
- GASA > 1,1 g/dL = hipertensão portal.
- GASA < 1,1 g/dL = ausência de hipertensão portal.

As ascites podem, portanto, ser divididas conforme o resultado do GASA como verificado na Tabela 2.

TABELA 2 Principais causas de ascite conforme GASA

Ascite com GASA aumentado	Ascite com GASA diminuído
▪ Cirrose	▪ Carcinomatose peritoneal
▪ Hepatite alcoólica	▪ Tuberculose peritoneal
▪ Cirrose cardíaca	▪ Ascite pancreática
▪ Ascites mistas	▪ Obstrução ou infarto intestinal
▪ Metástases hepáticas maciças	▪ Ascite biliar
▪ Insuficiência hepática fulminante	▪ Síndrome nefrótica
▪ Budd-Chiari	▪ Vazamento linfático pós-operatório
▪ Trombose de veia porta	▪ Serosite em doenças inflamatórias
▪ Mixedema	
▪ Síndrome de obstrução sinusoidal	
▪ Fígado esteatótico da gravidez	

Em pacientes com ascite mista, com componentes tanto de hipertensão portal como de exsudativo, o GASA costuma corresponder à hipertensão portal, exceto em pacientes com albumina sérica < 1,5-2,0 g/dL, em que pode ocorrer falso-negativo para hipertensão portal.

A contagem de proteínas totais do líquido ascítico também pode ser mensurada.

É muito importante a contagem total de células e seu diferencial, pois contagens acima de 250 células polimorfonucleares são diagnósticas de PBE.

O líquido ascítico também deve ser submetido a realização de cultura, idealmente em frascos de hemocultura. Esse procedimento aumenta a taxa de detecção de crescimento bacteriano para 80%. Em nossa experiência institucional, mesmo com o uso rotineiro de frascos de hemocultura, 40% das ascites neutrocíticas apresentam cultura negativa.

Outros testes que podem ser utilizados em pacientes com ascite com GASA aumentado incluem LDH, glicose e fosfatase alcalina, e podem ajudar inclusive na diferenciação entre PBE e peritonite secundária (vide Capítulo "Peritonite bacteriana espontânea").

Os exames do líquido ascítico também podem avaliar outras etiologias de ascite com GASA diminuído.

- Amilase: pode ser útil quando relação da amilase do líquido ascítico sobre o sérico > 0,4 ou > 6, o que sugere, respectivamente, perfuração intestinal com peritonite secundária e ascite pancreática.
- Bilirrubina: aumento da bilirrubina no líquido ascítico sugere perfuração biliar.
- Adenosina deaminase: valores > 40 U/L sugerem o diagnóstico de tuberculose com sensibilidade próxima a 100% (especificidade de 92%); em pacientes com cirrose a sensibilidade cai para aproximadamente 60%. Outros exames úteis na tuberculose peritoneal incluem:
  - Pesquisa de micobactérias: sensibilidade de 0-2%.
  - Cultura: cultura de 1 litro do líquido tem sensibilidade de 62-83%.
  - Laparoscopia: sensibilidade próxima de 100%.

A citologia oncótica é outro exame importante e será positiva em quase 100% dos casos de carcinomatose peritoneal. Entretanto, um terço dos casos de ascite por câncer não terá carcinomatose, e nestes a citologia é quase sempre negativa. Dessa forma, a sensibilidade global da citologia para ascite por neoplasia maligna será de 58 a 75%. A laparoscopia com biópsia é o método de escolha para diagnóstico de tuberculose peritoneal e carcinomatose peritoneal com sensibilidade próxima de 100%.

Além dos exames do líquido ascítico, coleta de hemograma completo, função renal, função hepática, INR, proteínas totais e frações são indicadas.

Os principais exames indicados na investigação da ascite são resumidos na Tabela 3.

TABELA 3 Principais exames complementares em pacientes com ascite no departamento de emergência

Exames aplicados a todos os pacientes
▪ Albumina no líquido ascítico
▪ Contagem total de células com diferencial
Exames conforme suspeita clínica
▪ Proteínas totais e frações no líquido ascítico (LA)
▪ Cultura do LA
▪ Glicose no LA
▪ DHL no LA
▪ Triglicérides no LA
▪ Amilase no LA
▪ Bilirrubinas no LA
▪ Citologia oncológica no LA
▪ Fosfatase alcalina no LA
▪ CEA no LA

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial da ascite envolve um diverso grupo de patologias, que podem ser diferenciadas, como já comentado, pelo GASA. Iremos comentar algumas das condições que podem cursar com ascite além da cirrose hepática.

Tuberculose peritoneal

A tuberculose peritoneal (TP) pode ocorrer por diversos mecanismos, incluindo disseminação hematogênica de bacilos de um sítio pulmonar primário ou por ruptura de focos na cavidade peritoneal, resultando na formação de focos de necrose caseosa limitados por fibrose em locais que aderem às alças intestinais. Pode ainda ocorrer por lesões

em órgãos adjacentes, como intestino ou tubas uterinas e finalmente por contaminação direta do peritônio em pacientes com insuficiência renal crônica em diálise peritoneal.

A TP pode cursar com dor abdominal e febre, e o líquido ascítico tem em geral 500-2.000 céls./mm^3 com predomínio linfocítico. As manifestações clínicas e laboratoriais esperadas na TP são sumarizadas na Tabela 4. A doença tem um curso subagudo, e cerca de 70% dos pacientes apresentam os sintomas por mais de 4 meses antes de o diagnóstico ser realizado. A ascite é o sinal clínico mais comum, ocorrendo em 93% dos pacientes, dor abdominal ocorre em 73% dos casos e febre ocorre em 58%. Outros sintomas incluem sudorese noturna e distensão abdominal, que ocorrem em pouco menos da metade dos casos. Diarreia também é descrita em até 40% dos pacientes. Outros achados incluem hepatomegalia e esplenomegalia. O GASA na tuberculose é quase sempre maior do que 1,1. O diagnóstico microscópico por BAAR, devido à natureza paucibacilar da TP, tem sensibilidade inferior a 10%. O isolamento do bacilo na cultura do líquido ascítico tem uma sensibilidade maior, mas requer um mínimo de 10 a 50 mL de ascite, com amostra ultracentrifugada e, em seguida, cultivada em meio Lowenstein-Jensen. Esse método tem sensibilidade de cerca de 35%. A cultura demora de 15 a 45 dias para ter resultado, mesmo com uso de sistemas como o BACTEC. O aumento da adenosina deaminase (ADA) em valores > 40 u/L tem sensibilidade de 96-100%, especificidade de 98%, valor preditivo positivo de 95% e valor preditivo negativo de 97-98% para o diagnóstico de TP.

A reação de amplificação de genes por PCR é um teste rápido para isolar o bacilo entre 24 e 48 horas, mas é pouco utilizada na prática clínica.

As biópsias cirúrgicas ou laparoscópicas permanecem o meio mais efetivo para confirmar o diagnóstico de TP. Essas biópsias são realizadas por laparotomia ou idealmente por laparoscopia. As taxas de sensibilidade e especificidade são de 93% e 98%, respectivamente.

TABELA 4 Achados mais frequentes da tuberculose peritoneal

Achado clínico	Frequência
Ascite	35-100% (na maioria dos estudos, ascite em mais de 90% dos casos. A ascite é ausente na fase fibroadesiva da doença)
Dor abdominal	49-84%
Febre	50-90%
Distensão abdominal	52-73%
Perda de peso	40-90%
Diarreia	Até 30%
Constipação	7-30%
Astenia e anorexia	> 80%
Anemia	50-80%
Cicatriz TB radiográfica	33%
Defesa abdominal	31%
Massa abdominal à palpação	12%
Hepatomegalia	2-8%
Esplenomegalia	2-4,5%

Peritonite associada a diálise peritoneal

A peritonite associada a diálise peritoneal ainda é uma entidade relativamente comum, ocorre em até 45% dos pacientes nos primeiros 6 meses do início da terapia, e pode ocorrer durante as trocas de banhos de diálise ou por infecções cutâneas associadas.

Em geral, é associada a microrganismos Gram-positivos, mas a porcentagem de agentes Gram-negativos tem aumentado.

Os pacientes geralmente apresentam quadro de dor abdominal ou febre. Os achados clínicos esperados são apresentados na Tabela 5. A Tabela 6 sumariza os germes mais frequentes associados à ascite relacionada à diálise peritoneal.

O diagnóstico é realizado quando a contagem de leucócitos for > 100 céls./mm^3 com mais de 50% de neutrófilos (em 85% dos casos > 500 neutrófilos/mm^3) ou pesquisa direta de Gram ou cultura positivas.

TABELA 5 Achados clínicos na peritonite por diálise peritoneal

Achado clínico	Frequência
Dor abdominal	60-90%
Febre	25-53%
Náuseas e vômitos	30-50%
Diarreia	10%
Dialisado turvo	84-95%
Hipotensão	18%

TABELA 6 Microbiologia da peritonite associada a diálise peritoneal

Microrganismos	Frequência
Gram-positivos	60-75%
▪ *Staphylococcus epidermidis*	30-40%
▪ *Staphylococcus aureus*	15-20%
▪ *Streptococcus* sp.	5-15%
Gram-negativos	15-30%
▪ *E. coli*	5-10%
▪ *Klebsiella*	5%
▪ *Pseudomonas* sp.	5%
▪ *Enterobater* sp.	5%
▪ Outros Gram-negativos	5%
▪ Cultura negativa	5-10%
▪ Polimicrobiana	5%
▪ Fungos	< 2%
▪ Outros microrganismos	5-10%

Ascite associada a malignidade

A ascite neoplásica pode ocorrer por múltiplos mecanismos. Entre eles, podemos citar:

- Carcinomatose peritoneal: 53%.
- Metástases hepáticas com hipertensão portal: 13%.
- Metástases hepáticas com carcinomatose: 13%.
- Carcinoma hepatocelular e cirrose: 13%.
- Ascite quilosa: 7%.
- Budd-Chiari secundário a oclusão por malignidade: rara.

As ascites neoplásicas geralmente têm > 500 céls./mm³ com predomínio de células linfomononucleares e o seu principal diagnóstico diferencial é a tuberculose peritoneal. Cerca de 95% dos pacientes apresentam GASA ≥ 1,1 e conteúdo de proteínas totais do líquido ascítico > 2,5 g/dL. A glicemia sérica e do líquido ascítico tem resultados semelhantes, mas o LDH do liquido ascítico é geralmente maior que o sérico. O diagnóstico pode ser realizado pela citologia do líquido ascítico, que tem sensibilidade de 60 a 75%, mas o diagnóstico definitivo é realizado pela laparoscopia com biópsia com sensibilidade próxima a 100%.

Ascite quilosa

A ascite quilosa é relativamente rara, sendo definida por concentrações de triglicérides > 200 mg/dL. Pode ocorrer por obstrução dos ductos linfáticos secundários a doença maligna, exsudação de linfa de vasos retroperitoneais através de fístula ou obstrução do ducto torácico por trauma com fístula linfoperitoneal. As etiologias da ascite quilosa incluem:

- Cirrose: 0,5 a 1% das cirroses cursam com ascite quilosa.
- Malignidade: linfoma representa de 30-50% dos casos.
- Alterações congênitas.
- Doenças inflamatórias (principalmente filariose).
- Pós-radioterapia.
- Pós-trauma.
- Insuficiência cardíaca.
- Síndrome nefrótica.
- Linfangioleiomiomatose.

Ascite hemorrágica

Definida por uma contagem de hemácias > 50.000/mm³. Pode ocorrer em até 5% dos pacientes com cirrose e 20% dos pacientes com neoplasia maligna e em 10% dos casos de carcinomatose peritoneal. As causas incluem:

- Cirrose.
- Malignidade.
- Cisto ovariano roto.
- Tuberculose.
- Parasitoses.
- Insuficiência cardíaca.
- Doenças inflamatórias.
- Trauma.
- Diálise peritoneal.

Ascite pancreática

Representa o acúmulo de líquido pancreático na cavidade peritoneal. Tipicamente cursa com níveis de amilase > 1.000 u/L e a relação amilase do líquido ascítico/amilase sérica costuma ser próxima a 6.

Ascite na insuficiência cardíaca

Costuma cursar com GASA ≥ 1,1, mas, ao contrário da cirrose, a concentração de proteínas do líquido ascítico usualmente é > 2,5 g/dL. A dosagem de peptídeo natriurético cerebral (BNP), tanto sérico como no líquido ascético, está geralmente aumentada, e um estudo de nossa instituição demonstrou a utilidade do BNP sérico para o diagnóstico diferencial com a ascite por cirrose hepática.

Ascite pela síndrome de Budd-Chiari

Outra situação que cursa com GASA ≥ 1,1, mas apresenta concentração de proteínas do líquido ascítico > 2,5 g/dL. O diagnóstico pode ser confirmado pela realização de Doppler de artérias supra-hepáticas.

Os pacientes frequentemente têm associação com trombofilias, como a mutação do fator V de Leyden ou condições como hemoglobinúria paroxística noturna. O tratamento da ascite além da coagulação segue os mesmos princípios do tratamento da ascite nos pacientes com cirrose hepática.

TRATAMENTO

O tratamento depende da etiologia da ascite.

Em pacientes com ascite por cirrose hepática, recomenda-se a interrupção imediata do consumo de álcool e dieta hipossódica (consumo diário de sódio deve ser menor do que 2 g/dia). A quantidade de líquidos ingeridos não precisa ser reduzida (a restrição de água livre só é indicada com hiponatremia significativa com valores de sódio sérico abaixo de 120 mEq/L). O repouso deve ser reservado aos pacientes com ascite refratária.

O tratamento deve ser iniciado com diuréticos. A internação do paciente e a monitorização do sódio urinário podem facilitar o manejo inicial. O uso de diuréticos deve ser parcimonioso e deve ser evitado caso haja piora da função renal. O objetivo é manter uma perda de 0,5 a 1 litro por dia, que pode ser monitorizada com a pesagem diária do paciente.

Os diuréticos poupadores do potássio, antagonistas da aldosterona, são a escolha inicial quando se decide por monoterapia. O uso associado de diuréticos de alça, como a furosemida, é indicado pela maior parte da literatura e é conduta padrão em nosso serviço. A recomendação no caso da combinação de diuréticos de alça com espironolactona é de usar na proporção 40 mg de furosemida combinado com 100 mg de espironolactona, com dose máxima de 160 mg de furosemida e 400 mg de espironolactona, que pode ser dividida em duas tomadas diárias. Quando não há resposta a diuréticos, a ascite pode ser considerada refratária. Os critérios para essa definição são os seguintes:

- Falha em perder com dose máxima de diuréticos mais de 300 g ao dia.
- Falha em excretar mais que 78 mmol de sódio por dia com uso de diuréticos.
- Azotemia (piora da função renal).
- Hipercalemia.
- Aparecimento de outras complicações do uso de diuréticos, como encefalopatia hepática.

Menos de 5% dos pacientes têm critérios de ascite refratária, e nestes outras modalidades terapêuticas podem ser necessárias.

A paracentese de alívio está indicada em pacientes com desconforto significativo pela ascite. Em nosso serviço, se realizada paracentese de alívio em cirróticos, realizamos a reposição de albumina quando se retira mais do que 5 L de líquido ascítico (reposição de 8-10 g de albumina por litro retirado, incluindo os 5 L iniciais).

A descompressão portal com TIPS é uma alternativa para os casos que não respondem ao tratamento clínico. Tem resposta satisfatória em mais de 80% dos casos, embora esteja associada a complicações, como encefalopatia hepática.

O tratamento cirúrgico para a ascite, com as derivações peritônio-venosas, ainda pode ser utilizado, mas está caindo em desuso pelas altas taxas de complicações como infecção e obstrução dos cateteres em longo prazo.

O tratamento definitivo para as ascites refratárias é o transplante hepático.

O transplante é contraindicado se o paciente não estiver abstinente ao álcool e só pode ser realizado com indicações específicas e conforme a disponibilidade. A Tabela 7 apresenta o tratamento da cirrose em pacientes com cirrose hepática.

TABELA 7 Tratamento da ascite associada a cirrose hepática

▪ Abstinência absoluta de álcool
▪ Educação: consumo diário menor que 88 mEq de sódio
▪ Restrição de água apenas quando hiponatremia
▪ Restrição proteica apenas quando encefalopatia refratária
▪ Diureticoterapia combinada
▪ Dose máxima:160 mg de furosemida e 400 mg de espironolactona
▪ Paracentese de repetição
▪ TIPS e derivação
▪ Transplante hepático

O tratamento da tuberculose peritoneal é semelhante ao da tuberculose em outros sítios, com duração de 6 a 9 meses com esquema quádruplo.

A ascite associada a infecção de cateter de diálise peritoneal tem como opções para o tratamento:

- Cefazolina ou outra cefalosporina de primeira geração se baixa incidência de cepas meticilino-resistentes ou vancomicina se alta taxa de cepas meticilino-resistentes.

- Cobertura de Gram-negativos com cefalosporina de terceira geração ou aminoglicosídeo.
- Tratamento preferencialmente intraperitoneal por 10 a 21 dias, com medicação intravenosa obrigatória em casos de choque séptico.

INDICAÇÕES DE INTERNAÇÃO, TERAPIA INTENSIVA E SEGUIMENTO

Os pacientes com ascite por cirrose hepática com complicações como PBE ou síndrome hepatorrenal têm indicação de internação hospitalar.

A peritonite associada a diálise peritoneal também costuma ter seu tratamento iniciado no ambiente hospitalar; em outras condições, a internação depende das condições do paciente e complicações associadas.

Pacientes com quadro de choque ou rebaixamento de nível de consciência têm indicação de internação em UTI. Todos os pacientes irão necessitar de acompanhamento ambulatorial até a resolução da condição que levou ao aparecimento da ascite.

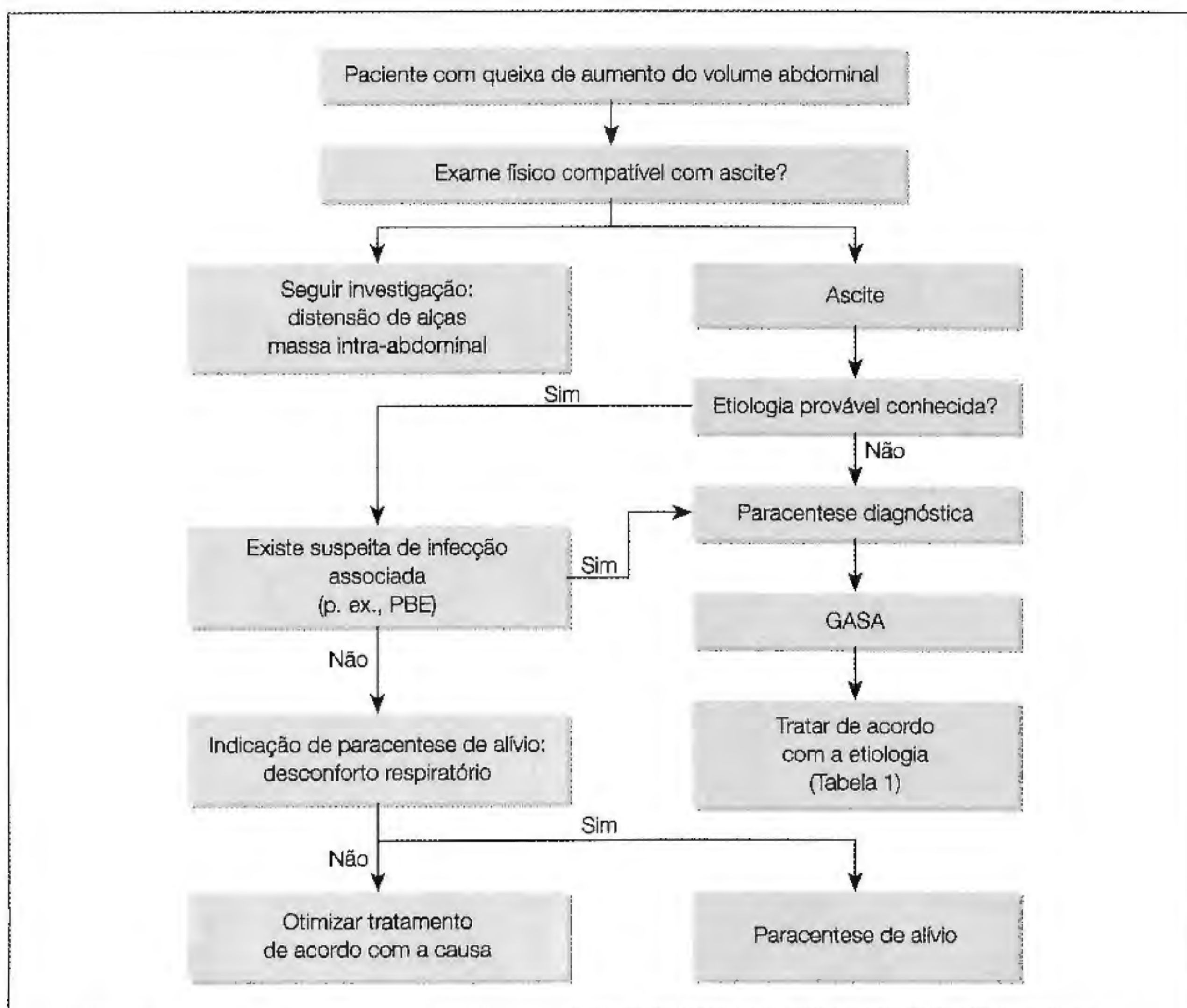


FIGURA 1 GASA: gradiente de albumina soro-ascite; PBE: peritonite bacteriana espontânea.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Bailey C, et al. Hepatic failure: an evidence-based approach in the emergency department. Emergency Medicine Practice. April 2010;12(4):122. Disponível em: www.ebmedicine.net.
2. Bernardi M, Caraceni P, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. Hepatology. 2012;55:1172.
3. Byrnes V, Chopra S. Tuberculous peritonitis. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com.
4. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of asci-

tes, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. J Hepatol. 2010;53:397.

5. Guirat A. Peritoneal tuberculosis. Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology. 2011;35:60-9.
6. Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, et al. The serum--ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. Ann Intern Med. 1992;117:215.
7. Runyon BA. AASLD guideline: management of adult patients with ascites due to cirrhosis: Update 2012. Hepatology. 2013.
8. Runyon BA. Evaluation of adult patients with ascites. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 15 abr. 2018.
9. Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. Hepatology. 2012;49(6):2087-107.
10. Tsochatzis EA, Gerbes AL. Diagnosis and treatment of ascites. Journal of Hepatology. 2017;67:184.
11. Urrunaga NH, Singal AG, Cuthbert JA, Rockey DC. Hemorrhagic ascites. Clinical presentation and outcomes in patients with cirrhosis. J Hepatol. 2013;58:1113.

32

Lombalgia

Rodrigo Antonio Brandão Neto

Pontos importantes

- A maioria das lombalgias agudas deve-se a afecções musculares paravertebrais, como as síndromes miofasciais.
- A lombalgia pode ser classificada em dor localizada, irradiada ou referida.
- A lombalgia pode ainda ser dividida em causas mecânicas, sistêmicas ou neurálgicas. As doenças sistêmicas inflamatórias podem ter dor com piora ao repouso, enquanto causas mecânicas pioram com atividade física.
- Geralmente, a lombalgia é autolimitada e não necessita de avaliação adicional. A investigação complementar deve ser realizada em pacientes com sinais de alarme ou sem melhora após quatro a seis semanas.
- O exame de velocidade de hemossedimentação (VHS) é bastante sensível para doenças inflamatórias e neoplásicas, e pode servir como um bom teste de rastreamento.
- A ressonância magnética é o exame com melhor performance diagnóstica, mas frequentemente está alterada mesmo em pacientes assintomáticos e deve ser indicada apenas em casos selecionados.
- Anti-inflamatórios não hormonais e analgésicos comuns são as drogas iniciais para alívio da dor; os opioides são a segunda linha de tratamento e podem ser considerados para uso inicial em pacientes com dor severa ou refratária.
- Pacientes com suspeita de síndrome de compressão medular exigem conduta com intervenção emergencial imediata.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

Depois da cefaleia, a lombalgia é a causa mais comum de dor relatada na literatura. Representa um dos principais motivos de procura ao departamento de emergência (DE) (cerca de 5% das consultas) e é a segunda maior causa de absenteísmo nos Estados Unidos, sendo que cerca de 1% dos pacientes acometidos apresentam comprometimento definitivo da capacidade laboral.

A lombalgia é definida como dor, sensação de tensão muscular ou rigidez que ocorre abaixo da margem costal, mas acima da região glútea. É definida como aguda se sua duração for inferior a doze semanas.

Alguns autores subdividem a lombalgia em aguda (duração de até quatro semanas), subaguda (período de até doze semanas) e crônica (se a duração for maior que esse período). Pode ser acompanhada ou não de dor em membros inferiores, denominada ciatalgia.

Cerca de 70 a 80% dos adultos apresentam essa queixa durante a vida, cujas estatísticas variam entre 15 e 53% de incidência da queixa em um ano, dependendo da população estudada. A incidência de ciatalgia associada é bem menor, com cerca de 5% ou menos da população apresentando o sintoma.

O diagnóstico anatomopatológico preciso não pode ser realizado em cerca de 85% dos pacientes com queixas agudas e 60% dos pacientes com queixa crônica. A associação de sintomas com resultados de exames de imagem é extremamente pobre.

A queixa é mais prevalente na população adulta a partir dos 35 anos de idade e fatores de risco para o aparecimento são: aumento de idade, esforço físico principalmente se envolve levantamento

de peso, necessidade de se abaixar e postura estática por longos períodos durante o trabalho, fatores psicossociais que incluem depressão e insatisfação com o trabalho, obesidade ou índice de massa corpórea aumentado, tabagismo, escoliose severa, abuso de drogas e concomitância de cefaleia.

É de grande importância salientar que cerca de 4% dos pacientes com queixa de lombalgia em atendimento primário apresentam fraturas de compressão, e cerca de 1% apresentam tumores. Outras causas importantes de risco no DE incluem processos infecciosos como infecções espinhais; contudo, são menos comuns.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

Algumas considerações anatômicas devem ser realizadas antes de se discutir a fisiopatologia da lombalgia. A coluna lombar caracteristicamente apresenta capacidade de suportar cargas significativas e tem mobilidade em múltiplos planos. Suas vértebras, com exceção do atlas e áxis, apresentam anatomia semelhante, compostas por corpo, dois pedículos, duas lâminas, quatro facetas articulares e processo espinhoso. Entre cada par de vértebras existem duas aberturas, uma delas o forame, por onde passam o nervo espinhal, vasos radiculares e nervos sinovertebrais.

O canal espinhal, por sua vez, é formado posterolateralmente pelo ligamento flavo e pela lâmina, anterolateralmente pelos pedículos, e anteriormente pela superfície posterior dos corpos vertebrais e discos intervertebrais.

Os discos intervertebrais têm a função de suportar a coluna vertebral, mantendo a elasticidade necessária para permitir mobilidade à coluna. Cada disco é composto do ânulo fibroso, que é constituído de anel de colágenos, cercando um núcleo pulposo gelatinoso. Injúria crônica e aumento de idade substituem o colágeno elástico por tecido fibroso, o que torna o disco por volta da quinta década de vida mais predisposto a fissuras e deterioração e, evolutivamente, a herniações.

Os ligamentos vertebrais mantêm conjunta a estrutura da coluna e juntamente com os músculos paravertebrais limitam a mobilidade da coluna.

Os músculos paravertebrais são os responsáveis pela manutenção da posição ereta da coluna e são os principais responsáveis pelo aparecimento de lombalgia aguda, embora não sejam causa comum de lombalgia crônica.

As facetas articulares, por sua vez, são estruturas semelhantes às articulações sinoviais, e, como estas, são suscetíveis a degeneração com alargamento e se associam com espessamento do ligamento flavo, podendo evoluir com estenose do canal medular.

A dor lombar pode ser subdividida em três tipos: localizada, irradiada e referida. A lombalgia localizada é mediada primariamente pelo ramo posterior do nervo espinhal e nervos sinovertebrais. Os pacientes com dor lombar aguda, mais frequentemente os que apresentam aumento de tensão nos músculos paraespinhais relacionado à atividade física, como levantar pesos, podem sofrer de avulsão dos ligamentos tendíneos desses músculos em relação a estruturas ósseas.

Alguns aspectos na apresentação são importantes de serem comentados, pois podem ser indicativos de etiologias de maior gravidade. Os pacientes com lesão medular têm quadro inicial de paralisia flácida e achados geralmente bilaterais. Após algumas semanas, o paciente passa a apresentar quadro de espasticidade. Já em lesões do neurônio motor inferior ocorre paralisia flácida com perda de reflexos. Com o passar do tempo ocorre uma denervação progressiva com aparecimento de fasciculações e atrofia.

A dor irradiada ou radicular é mediada pelos nervos espinhais, por processos com compressão, inflamação ou combinação de ambos. Processos que podem levar a esse tipo de dor incluem herniação discal, degeneração e inflamação das facetas articulares e espondilose.

A dor referida lombar comumente é causada por processos que acometem vísceras, e múltiplos processos que atingem abdome e retroperitônio podem estar envolvidos.

A lombalgia pode ainda ser dividida em suas diferentes etiologias por causas mecânicas, sistêmicas, neuralgia e a já comentada dor referida.

Dentre as causas mecânicas, as mais comuns envolvem estruturas musculares por trauma direto ou esforços dessa musculatura, com sobrecarga e desenvolvimento da chamada síndrome miofascial e as lesões de estiramento. Os músculos geralmente envolvidos incluem o quadrado lombar, iliopsoas, iliocostal, longo e espinhal e, caso estiver associada ciatalgia, pode haver envolvimento do glúteo mínimo, glúteo médio, glúteo máximo e tensor da fáscia lata.

As etiologias mecânicas também envolvem patologias degenerativas discais e articulares. Em condições normais, o disco intervertebral não é suscetível à dor, exceto se condições degenerativas ocorrerem por invasão, compressão e irritação de estruturas contíguas por transmissão de pressão ou extrusão do disco degenerado. Em pacientes idosos, a causa mais comum de lombalgia é a osteoartrose de coluna lombar e em agudizações pode ocorrer ciatalgia associada.

Outra alteração degenerativa que evolui com lombalgia é a espondilose, que representa o desgaste das articulações intervertebrais, em particular das articulações interfacetárias, que são semelhantes às articulações sinoviais, apesar do processo inflamatório associado. O termo espondilose é mais apropriado que artrite. Representa um processo natural degenerativo e por volta de 80 anos de idade 100% dos indivíduos evoluem com algum grau de espondilose e aos 50 anos 60% das mulheres e 80% dos homens apresentam osteófitos na radiografia, mas a presença de espondilose em exames de imagem tem pobre correlação com sintomas de dor lombar.

A espondilólise, por sua vez, refere-se à fratura da parte interarticular da articulação intervertebral, que é fator predisponente do deslizamento de corpo vertebral para a frente da vértebra inferior em processo denominado de espondilolistese, que pode ser graduada de I a IV, conforme a porcentagem de deslocamento vertebral.

Também as fraturas vertebrais secundárias a traumas ou patológicas associadas a tumores são causas importantes de lombalgia.

Herniação discal lombar representa o deslizamento do núcleo pulposo do disco intervertebral ao submeter esse disco a sobrecargas de pressão e é frequentemente associada a ciatalgia.

O estreitamento do canal medular pode ocorrer por causas degenerativas, neoplásicas, metabólicas ou cicatriciais e acontece principalmente no nível de L3-L4, onde já ocorre um estreitamento natural.

Doenças sistêmicas são também importante causa de lombalgia. As neoplasias, por exemplo, podem levar a expansão periosteal e eventualmente associam-se com fraturas. As neoplasias que mais comumente atingem a coluna lombar incluem pulmão, mama, próstata, ovário e mieloma múltiplo.

Outra condição não mecânica importante são os processos infecciosos que incluem a espondilite anquilosante e processos infecciosos como a osteomielite. Na maioria desses casos a origem da osteomielite é hematogênica, e são causados principalmente por infecções bacterianas, cujo principal agente é o *Staphylococcus aureus*, e em indivíduos com anemia falciforme, as salmonelas.

A tuberculose vertebral também é causa de lombalgia, representa mais de 50% das tuberculoses osteoarticulares e apresenta predileção por L1. Entre as causas infecciosas deve-se lembrar ainda do herpes-zóster, que pode atingir raízes nervosas com dor usualmente limitada a metâmero isolado e com lesões dermatológicas características associadas.

A sífilis terciária pode levar a lesões gomosas em vértebra e a colapso vertebral. Abscesso epidural e discites podem ocorrer por manipulação prévia de coluna e apresentam espasmo paravertebral intenso. Outras causas raras de lombalgia incluem doença de Lyme e HIV.

As doenças sistêmicas que evoluem com lombalgia incluem ainda doenças inflamatórias, como sarcoidose e vasculites, e doenças endocrinológicas, como neuropatia diabética, acromegalia, osteoporose e doença de Paget.

Outro grupo de causas de lombalgia que deve ser mencionado é o das espondiloartropatias inflamatórias, que incluem a espondilite anquilosante, doença de Reiter e psoríase. O predomínio desse grupo de doenças ocorre em pacientes do sexo masculino e apresenta características inflamatórias, piorando com repouso. A artrite reativa (ou doença de Reiter) apresenta artrite de grandes articulações e a artrite psoriática, além de quadro cutâneo, pode apresentar artrite de pequenas articulações, extremamente semelhante à artrite reumatoide. Esta, por sua vez, é rara causa de lombalgia.

Quadros de dor lombar referida devem ser incluídos no diagnóstico diferencial e incluem úlcera péptica perfurada que usualmente inicia-se em epigástrio e irradia-se para o dorso e apresenta náuseas e vômitos associados. A pancreatite aguda, por sua vez, apresenta dor abdominal em faixa e irradiação dorsal, caracteristicamente melhorando com a flexão anterior do dorso.

A lombalgia ainda apresenta outros diagnósticos diferenciais, como a litíase urinária, dissecção de aorta e pielonefrites, entre outros que não discutiremos aqui, mas comentaremos brevemente ao discutir diagnóstico diferencial. A Tabela 1 descreve as principais etiologias de lombalgia aguda.

TABELA 1 Principais etiologias de lombalgia aguda

Etiologias	Pistas diagnósticas
Espasmo e contusão muscular	Evento desencadeador presente
Protrusão discal aguda	Evento desencadeador presente
Estenose espinhal	Evento desencadeador presente
Fraturas vertebrais	Evento desencadeador presente
Estenose espinhal	Evento desencadeador presente, claudicação
Metástase óssea vertebral	História de neoplasia
Mieloma múltiplo	Hipercalcemia, anemia e disfunção renal
Osteomielite, discite	Bacteremia, febre, uso de drogas injetáveis
Espondilite anquilosante	Sexo masculino, jovem, HLA B27 positivo
Espondilite psoriática	Psoríase
Abscesso epidural	Bacteremia, febre
Cólica nefrética	Dor em cólica, hematúria, náuseas e diaforese
Pancreatite	História de etilismo ou cálculos biliares
Úlcera péptica perfurada	Dor abdominal, descompressão positiva, pneumoperitôneo, história de dispepsia
Aneurisma de aorta	Idade, fatores de risco, náuseas, hipertensão, doença vascular periférica
Hematoma espinhal ou retroperitoneal	Anticoagulação, coagulopatia, queda de hematócrito
Pielonefrite	Piúria, febre, disúria
Prostatite	Piúria, próstata com hipersensibilidade
Endometriose	Dor associada com menstruação e recorrente
Herpes-zóster	*Rash* cutâneo

ACHADOS CLÍNICOS

Os achados de história e de exame físico são dependentes da etiologia da lombalgia, e é importante caracterizar a dor para ajudar a diferenciar entre as diversas etiologias.

O início agudo frequentemente é associado com herniação discal. Os casos lentamente progressivos são associados com maior frequência a alterações degenerativas e tumores de crescimento lento.

A localização da dor é outro achado importante e quando aparece em regiões paraespinhais sugere fortemente causa musculoesquelética, porém, se o paciente apresenta irradiação para um ou ambos os membros inferiores, a possibilidade de radiculopatia se torna importante.

A duração da dor mecânica é de poucos dias, embora eventualmente possa persistir por algumas semanas. Por outro lado, pacientes com radiculopatias apresentam resolução gradual lenta de seis a oito semanas, e em alguns casos não apresentam remissão completa. A radiculopatia caracteristicamente inicia-se no período matutino, exceto se associada a trauma ou radiculopatia lombar.

A lombalgia pode ainda apresentar piora com tosse, espirros e certas posições. A piora ao deitar sugere metástases para coluna vertebral.

Alguns achados de história indicam necessidade de realização de exames específicos e maior presteza para o diagnóstico. Esses achados incluem evidência de febre, emagrecimento, alteração esfincteriana, alterações neurológicas, idade maior do que 50 anos na apresentação, antecedentes de neoplasias, infecção crônica e trauma precedendo o quadro. Estes achados também são denominados sinais de alerta e na presença deles, conforme comentado, devem ser solicitados exames subsidiários dependentes da patologia suspeita. A Tabela 2 especifica os principais sinais de alarme e as suspeitas diagnósticas a eles associadas.

O exame físico desses pacientes inclui a verificação de temperatura e exame ectoscópico da pele, procurando alterações cutâneas sugestivas de psoríase, vesículas que sugiram zóster, manchas café-com-

TABELA 2 Sinais de alarme na lombalgia aguda

Sinais de alarme	Possíveis causas
Idade < 20 anos ou > 50 anos	Infecções, câncer, doença vascular
História de neoplasia	Doença metastática
Perda de peso	Neoplasia ou infecção crônica
Febre persistente e sudorese noturna	Abscesso epidural, osteomielite inclusive por tuberculose
Imunodeprimidos e usuários de drogas injetáveis	Abscesso epidural, metástase para coluna lombar, osteomielite, discite
Infecção bacteriana recorrente ou bacteremia	Metástase infecciosa para coluna ou estruturas paravertebrais
História de aneurisma de aorta	Ruptura retroperitoneal
Déficit neurológico motor	Compressão medular
Retenção urinária, incontinência fecal ou anestesia em sela	Síndrome da cauda equina

-leite que aparecem na neurofibromatose e marcas de uso de drogas endovenosas, frequentemente associadas a abscessos de vértebra ou osteomielite.

O exame do abdome deve procurar massa palpável abdominal sugestiva de aneurisma de aorta, assim como a presença de sopro abdominal. Diâmetro da aorta abdominal maior do que 3 cm é considerado aneurismático; é raro em pacientes com menos de 60 anos de idade e sua taxa de ruptura aumenta com o tamanho, sendo de 3 a 15% ao ano com aneurismas entre 5 e 5,9 cm. O aneurisma da aorta abdominal pode se tornar sintomático por trombose, embolização distal ou ruptura. A ruptura contida pode causar dor abdominal, lombalgia ou mesmo dor inguinal e pode ser associada com náuseas, sudorese ou sintomas de síncope.

O diagnóstico deve ser considerado em idosos com lombalgia e uma avaliação rápida do tamanho da aorta pode ser feita à beira do leito por ultrassonografia. Existe risco nesses pacientes de evoluírem com hemoperitônio e exsanguinação.

A inspeção da coluna pode revelar deformidades ou cisto pilonidal, e a percussão dolorosa da coluna pode ocorrer em pacientes com infecção e doença metastática.

Os pacientes devem ser submetidos a avaliação neurológica, verificando equilíbrio e marcha, procurando posturas antálgicas sugestivas de síndromes específicas e presença de fraqueza, que pode ocorrer em radiculopatias e compressão medular. A pesquisa de força motora, sensibilidade e reflexos também pode sugerir o diagnóstico.

Algumas manobras de exame físico são importantes, por exemplo: a elevação de membros com o paciente deitado pode apresentar dor lombar que irradia para membro inferior com elevação entre 30 e 70°. Quando isso ocorre, diz-se que o paciente apresenta sinal de Lasègue positivo. A positividade desse teste está associada com acometimento radicular por hérnia discal. Se a dor se apresenta contralateral à elevação do membro, sugere herniação central do disco. A sensibilidade do achado para herniação discal é maior que 90%, mas o achado tem baixa especificidade.

A piora da dor com a manobra de Valsalva, por sua vez, é sugestiva de radiculopatia lombar, e deve ser pesquisada a presença de sacroileíte e outras alterações, como a diminuição da extensibilidade e flexibilidade da coluna que possam sugerir a presença de espondiloartropatias.

As radiculopatias são uma das mais importantes síndromes clínicas que evoluem com lombalgia. A mais comum dessas radiculopatias é a que envolve L5 e em segundo lugar a S1. As duas combinadas compreendem cerca de 90% dos casos. Deve-se ter cuidado, pois grande parte dos pacientes que apresentam dor lombar e achado de herniação discal não tem esta como a causa de sua dor e grande número de assintomáticos apresentam herniação discal.

As funções motoras e sensoriais das diferentes vértebras e sua manifestação são especificadas a seguir:

- L1: associada a dor em região inguinal, fraqueza de flexão do quadril, diminuição de sensação em região inguinal e pode afetar reflexo cremastérico.
- L2: a dor pode aparecer na região inguinal e anterior da coxa, alterações sensitivas em região anterior da coxa, fraqueza muscular para flexão e adução do quadril (músculo iliopsoas envolvido) e podem alterar-se os reflexos cremastéricos e adutor da coxa.
- L3: dor em região anterior da coxa e joelho, alterações sensitivas em região anteromedial distal de coxa incluindo joelho, alteração de força muscular para extensão do joelho e flexão e adução do quadril (músculo quadríceps), com alteração de reflexo patelar e adutor da coxa.
- L4: dor em região anterior de coxa e parte medial da perna, alterações sensitivas em perna medial, alteração de força muscular para extensão do joelho e flexão e adução do quadril (músculo tibial anterior) e pode ocorrer alteração do reflexo patelar.
- L5: dor em região posterolateral de coxa, lateral de perna e medial de pé, com alterações sensitivas em região lateral da perna, dorsal de pé e em primeiro artelho do pé, diminuição de força muscular para dorsiflexão de pé e artelhos, flexão de joelho e extensão de quadril (músculo extensor longo do hálux), sem alteração de reflexos.
- S1: região posterior de coxa e perna e lateral de pé, alterações sensitivas posterolateral de perna e lateral de pé, com diminuição de força muscular para flexão plantar de pé e artelhos, flexão de joelho e extensão do quadril (músculo tríceps sural), alteração de reflexo aquileu.

A síndrome da cauda equina é uma complicação da lesão medular, que envolve as raízes nervosas que fornecem função motora e sensorial para as extre-

midades inferiores, períneo e bexiga. A cauda equina anatomicamente envolve as raízes nervosas de L2 a S5. As lesões envolvendo a cauda equina podem causar paralisia permanente, o que torna a necessidade de sua identificação uma emergência. As causas mais comuns da síndrome incluem discos herniados, mas também pode ser causada por tumores, estenose espinhal, abscessos e hematoma. Os pacientes apresentam-se com quadro de dor lombar, fraqueza de membros inferiores, anestesia em sela e alterações de sensação e função da bexiga. Em pacientes com esses sintomas é importante mensurar o resíduo urinário pós-miccional, com colocação de sonda vesical. Caso este seja superior a 300 mL, invariavelmente significa alteração de função de bexiga, e resíduos maiores do que 100 mL são suspeitos. Na suspeita diagnóstica é necessária a realização de exame de imagem para confirmar o diagnóstico.

A estenose do canal medular pode ter como causas diferentes patologias como a espondilose e frequentemente é assintomática, apresenta-se como radiculopatia. Caracteristicamente tem evolução progressiva, mas pode ocorrer de forma aguda em casos em que outras alterações superpostas, como herniação discal, ocorrem. A estenose do canal medular central apresenta-se com frequência como pseudoclaudicação intermitente, com importante dor e parestesia ao andar ou se manter ereto. Esses sintomas são caracteristicamente aliviados pelo ato de sentar ou flexionar o tronco quando em pé. Esse fator e a presença de pulsos periféricos distais ajudam a distinguir de quadros vasculares.

Fraturas vertebrais compressivas são problema comum, ocorrem principalmente em idosos, sendo secundárias sobretudo a osteoporose ou menos comumente a neoplasias metastáticas. Em pacientes com osteoporose, a presença de trauma precipitante ocorre em 10 a 15% dos casos, mas na maioria dos pacientes não existe fator precipitante.

A dor pode ser aguda eventualmente, mas com maior frequência ocorre de forma subaguda e em geral está localizada na vértebra fraturada.

A espondilose e a espondilolistese são muitas vezes assintomáticas por vários anos e são achados comuns em população de idosos, ocorrendo em mais de 55% dos pacientes acima de 60 anos de idade. Pacientes com espondilolistese assintomática por vários anos podem começar a manifestar dor após trauma e frequentemente ela irradia-se para extremidades inferiores.

Quadros infecciosos incluem o abscesso epidural, que apesar de raro é uma hipótese que deve ser sempre considerada, principalmente na faixa etária entre 60 e 70 anos de idade. Os fatores de risco para seu aparecimento incluem *diabetes mellitus*, alcoolismo, AIDS e outras causas de imunossupressão, neoplasias, uso de drogas intravenosas, trauma e pós-operatório de cirurgia da coluna vertebral. Cerca de 20% dos pacientes não têm fatores predisponentes. O organismo mais comumente isolado é o *Staphylococcus aureus*. Abscessos epidurais posteriores tendem a ser associados a metástases de infecção em foco a distância; já as infecções epidurais anteriores estão geralmente relacionadas a osteomielite ou espondilodiscite. Os achados diagnósticos são geralmente inespecíficos e incluem febre, dor nas costas e mal-estar. Podem ocorrer hipersensibilidade focal e leucocitose. A ressonância magnética e, na sua falta, a tomografia computadorizada são os exames diagnósticos de escolha.

EXAMES COMPLEMENTARES

A indicação de exames complementares nesses pacientes é assunto de alguma controvérsia, mas devido ao caráter autolimitado da maioria dos casos, somente há indicação de solicitação na presença de sinais de alarme ou após observação e tratamento clínico por quatro semanas.

Os sinais de alarme já foram comentados e embora controversa e de relação custo-benefício pobre, a maioria dos médicos sugere a realização de radiografia de coluna lombossacral em incidência lateral e anteroposterior. Se existe suspeita de espondiloartropatias deve ser realizada radiografia de articulações sacroilíacas, que apresenta desempenho superior e é exame inicial para esse diagnóstico.

As radiografias permitem avaliar o alinhamento de coluna vertebral, tamanho, estrutura e forma de corpos vertebrais e possíveis lesões ósseas.

Alguns achados são característicos, como o aumento do diâmetro vertebral em tumores benignos, a chamada "coluna em bambu" e vértebras em moldura que aparecem nas espondiloartropatias; erosão vertebral que ocorre nos aneurismas de aorta, diminuição de espaço intervertebral, diminuição de altura de vértebra e deslocamento de vértebras em fraturas vertebrais.

Deve-se salientar que osteófitos, espondilose e espondilolistese são comuns em pacientes assintomáticos, principalmente acima de 40 anos de idade e deve-se ter cautela ao atribuir essas alterações à causa da lombalgia. Em tomografia computadorizada até 40% dos pacientes assintomáticos e cerca de 50% dos acima de 40 anos de idade apresentam algum tipo de alteração.

A ressonância magnética é considerada o método diagnóstico com maior poder de avaliar esses pacientes, principalmente se a suspeita é de lesão de partes moles e para a avaliação de medula e raízes espinhais, mas a tomografia computadorizada é útil para avaliar lesões ósseas, fraturas, espondilolistese e lesões do arco neural. A mielografia tem sensibilidade moderada para avaliar hérnias discais e estenose medular, mas foi substituída para esse fim pela ressonância magnética.

Consideramos que pacientes com sinais de alarme ou evolução insatisfatória após quatro a seis semanas devem ser avaliados com radiografia inicialmente e se esta não for diagnóstica, outro método de imagem, preferencialmente a ressonância magnética, deve ser realizado. Em particular para avaliação do paciente com suspeita de compressão medular, a radiografia não deve ser o único método diagnóstico utilizado, devendo ser complementada por tomografia ou ressonância magnética (Figura 1).

O hemograma pode apresentar anemia em condições inflamatórias e neoplásicas e leucocitose em processos infecciosos. A presença de hemácias em *rouleaux* sugere o diagnóstico de mieloma múltiplo e a eletroforese de proteínas séricas pode acrescentar informações adicionais para o diagnóstico, com aparecimento de picos monoclonais no mieloma múltiplo e aumento de proteínas de fase ativa.

A cintilografia óssea pode ser útil para diagnóstico de fraturas vertebrais e compressão medular, entre outras afecções; em particular para suspeita de osteomielite, a cintilografia com gálio e pirofosfato de tecnécio tem sensibilidade superior a 95%. Outros exames eventualmente úteis para a avaliação desses pacientes incluem a eletroneuromiografia na suspeita de neuropatia periférica e radiculopatias.

A velocidade de hemossedimentação (VHS), se maior que 40 mm e com alta sensibilidade diagnóstica para processos inflamatórios, infecciosos e neoplásicos e investigação adicional, deve ser rea-

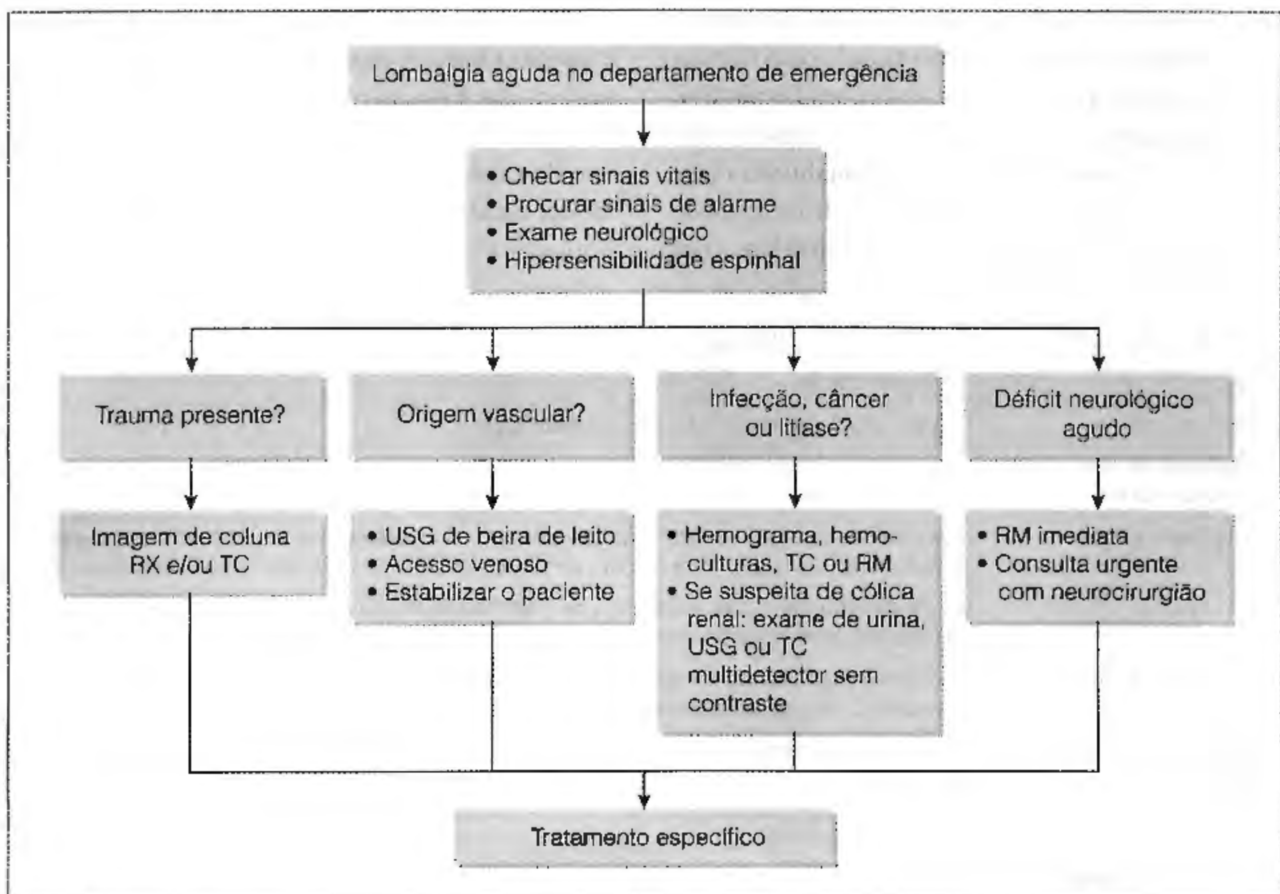


FIGURA 1 Manuseio do paciente com lombalgia na emergência.

lizada para esses processos. Pacientes com lombalgia e VHS baixo têm pequena probabilidade de possuir uma dessas condições e podem, portanto, servir como exame de *screening* para condições de lombalgia de maior gravidade e na necessidade de sua investigação. A proteína C-reativa é menos estudada nessa situação e não é indicada de rotina. Pacientes com metástases ósseas ou mieloma múltiplo podem ter hipercalcemia.

Em pacientes com suspeita de aneurisma de aorta abdominal, a ultrassonografia de abdome é um exame com bom desempenho diagnóstico; em suspeita de pielonefrite o exame de urina pode ser de grande utilidade. A Tabela 3 resume os principais exames complementares em pacientes com lombalgia.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Um diagnóstico diferencial que merece ser considerado é o de hematoma epidural espinhal, que raramente pode ser espontâneo ou pode ser relacionado com trauma, pós-operatório de cirurgia da coluna vertebral, anticoagulação ou trombólise, punção lombar, anestesia epidural e malformações vasculares. Os pacientes apresentam quadro de dor lombar na maioria das vezes associado a queixas neurológicas secundárias à compressão vertebral.

Quadros de lombalgia lateralizada com dor em cólica, associados frequentemente com hematúria, sugerem litíase urinária e devem ser investigados com exames de imagem se ocorrer alguma dúvida diagnóstica. A radiografia tem sensibilidade de cerca de 70% para cálculos de cálcio, mas em outras situações é preferível realizar ultrassonografia de vias urinárias ou tomografia por sua melhor performance e possibilidade de avaliar dilatação pielocalicial; quadros de pielonefrite apresentam dor lombar com febre e frequentemente com sinal de Giordani positivo.

Aneurismas de aorta apresentam dor com irradiação para dorso, frequentemente assimetria de pulsos e devem ser avaliados com exames complementares como tomografia helicoidal ou ressonância magnética. São raros em pacientes com menos de 60 anos de idade.

TRATAMENTO

O tratamento é obviamente dependente da condição causadora de lombalgia. Procuraremos nos ater, portanto, ao tratamento da lombalgia aguda funcional e das principais patologias emergenciais em departamento de emergência que envolvam o sistema musculoesquelético (Figuras 1 e 2).

Os analgésicos apresentam papel central no tratamento desses pacientes e os não opioides são o tratamento de primeira escolha. Alguns autores consideram que a preferência deve ser dada a anti-inflamatórios não hormonais, porém não existe evidência definitiva de literatura que mostre maior eficácia deles em comparação ao paracetamol, por exemplo. O uso de analgésicos em longo prazo deve ser evitado. Em caso de resistência da dor, podem ser utilizadas medicações opioides a princípio, com uso de medicações de menor potência como tramadol e codeína e, se necessário, opioides de maior potência, como oxicodona e morfina. As Tabelas 4

TABELA 3 Exames complementares na lombalgia

Exame	Características
Raio X de coluna	Fácil e altamente disponível, baixa sensibilidade
Velocidade de hemossedimentação (VHS)	Altamente sensível para doenças infecciosas e neoplásicas, bom teste para rastreamento
Cintilografia óssea	Os exames com gálio e pirofosfato de tecnécio são particularmente úteis para patologias inflamatórias da coluna lombar, com sensibilidade de 95% para osteomielite vertebral
Hemograma	Pode mostrar alterações sugestivas de mieloftise (hemácias e leucócitos em formas jovens) e mieloma (hemácias "em *rouleaux*")
Tomografia de coluna lombar	Excelente para herniações discais. Exame muito sensível que encontra alterações frequentes em pacientes assintomáticos
Ressonância magnética de coluna lombar	Exame com melhor performance diagnóstica, principalmente para lesões em partes moles. Exame caro e que também encontra alterações em pacientes assintomáticos. Indicar na emergência apenas em casos com boa probabilidade de diagnóstico de doenças secundárias ou com sinais de alarme
Eletroneuromiografia	Pode avaliar denervação de grupos musculares com radiculopatia
Ultrassonografia de abdome	Avaliação de diagnósticos diferenciais, como aneurisma de aorta e cólica nefrética

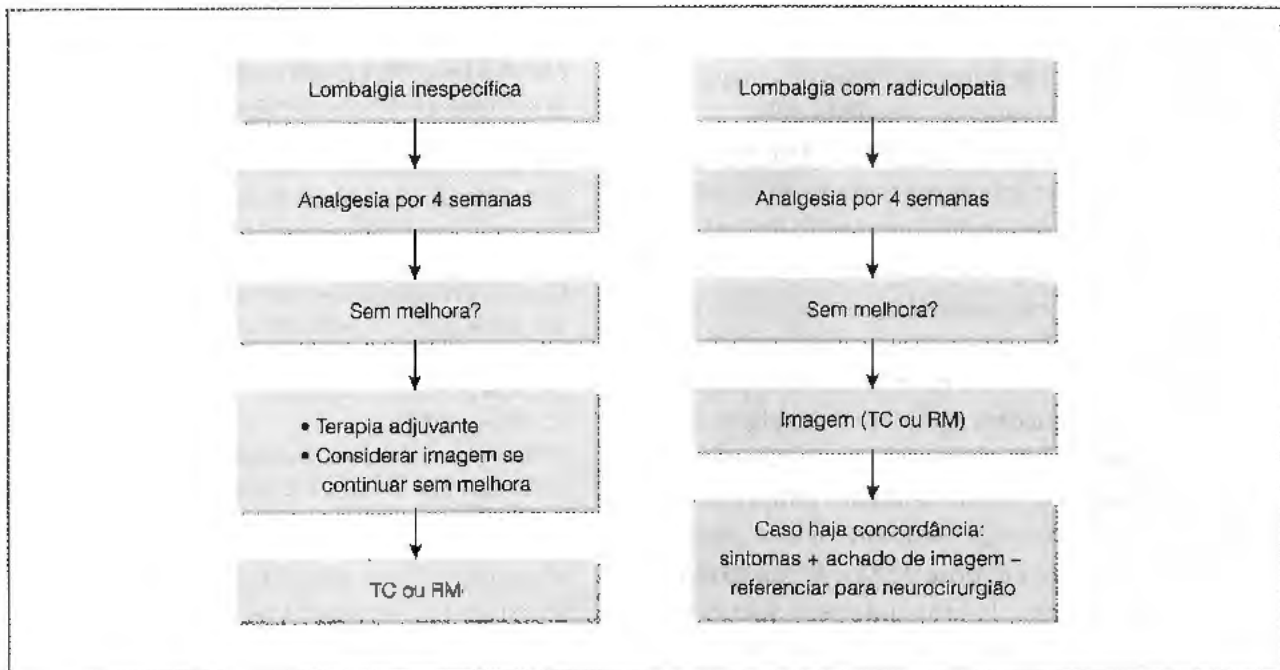


FIGURA 2 Manuseio da lombalgia aguda.

TABELA 4 Anti-inflamatórios mais comuns

AINH	Dose habitual
Aspirina® (AAS)	4-6 g/24 h, 4 a 6 vezes/dia
Cetoprofeno	100-200 mg, 2 vezes/dia
Diclofenaco	50 mg, 3 vezes/dia
Ibuprofeno	600-800 mg, 3 vezes/dia
Meloxican	7,5-15 mg/dia, 1 vez/dia
Naproxeno	500 mg, 2 vezes/dia
Sulindac	150-200 mg, 2 vezes/dia

AINH: anti-inflamatórios não hormonais; AAS: ácido acetilsalicílico.

TABELA 5 Opioides mais comuns

Drogas	Doses diárias (mg); intervalos (h)
Codeína	30-60 mg, VO, 6/6 a 4/4 h
Tramadol	50-100 mg, VO ou EV, 6/6 h; liberação prolongada: 100-200 mg, VO, 12/12 h
Fentanil	Adesivos transdérmicos: 2,5/5/7,5/10 mg. Substituir o adesivo a cada dois ou três dias
Morfina VO	10-30 mg, 4/4 h; liberação prolongada: 30-60 mg, 2 a 3 vezes/dia
Morfina IV	0,1 mg/kg (ampola de 1 mL/10 mg; diluir para 10 mL); doses adicionais de 2 a 3 mg a cada 5-15 min, até efeito desejado
Oxicodona	10-40 mg, VO, 12/12 h

e 5 citam os anti-inflamatórios e opioides mais comuns e suas doses habituais.

Outras modalidades demonstraram eficácia para tratamento da lombalgia aguda, como a eletroacupuntura e técnicas ultrassonográficas. Apresentam eficácia demonstrada em alguns estudos. Relaxantes musculares também apresentam melhora de mobilidade e dor em comparação com placebo e podem ser usados, embora normalmente sejam associados com anti-inflamatórios não hormonais.

Terapias térmicas, técnicas de estimulação elétrica transcutânea e colchicina não apresentam evidência da literatura para seu uso de rotina. O repouso absoluto aumenta a disabilidade; e existe evidência da literatura para recomendar ao paciente manter-se ativo com diminuição de dor, disabilidade e absenteísmo. Essas terapias, assim como exercícios físicos, são importantes considerações no manejo desses pacientes, mas são de âmbito ambulatorial e não serão comentadas neste capítulo.

Tratamento cirúrgico de rotina para herniação discal deve ser evitado, mas bons candidatos a procedimentos cirúrgicos são os pacientes com dor irradiada para membros inferiores e outros sintomas sugestivos de radiculopatia. O tratamento é obviamente dependente da etiologia e algumas considerações merecem ser descritas.

Pacientes com hematoma espinhal epidural espontâneo, em uso de anticoagulação ou coagulopatia, necessitam de reversão imediata dela.

Já pacientes com abscesso epidural têm indicação de antibioticoterapia apropriada e prolongada e na maioria dos casos de descompressão cirúrgica.

Pacientes com suspeita de compressão medular apresentam quadro emergencial com necessidade de intervenção imediata, pois podem apresentar dano neurológico irreversível. A intervenção apropriada em pacientes com quadros agudos de lombalgia previne a cronificação deles e suas consequências, como quadros depressivos. As modalidades terapêuticas incluem o uso imediato de corticosteroides e usualmente dexametasona em dose de 24 a 40 mg ao dia, radioterapia e cirurgia. Esse assunto será discutido com maior profundidade no capítulo específico.

INDICAÇÕES DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR, TERAPIA INTENSIVA E SEGUIMENTO

Para pacientes com possibilidade de diagnóstico de condições graves, como dissecção de aorta, deve ser considerada a internação hospitalar.

Controle inadequado de dor, compressão medular e sintomas neurológicos significativos também são indicação de internação hospitalar.

Quadros de compressão medular e sintomas neurológicos severos podem indicar internação em UTI. O seguimento ambulatorial depende da etiologia da lombalgia.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Atlas SJ, Deyo RA. Evaluation and management of acute low back pain in the primary care etting. J Gen Int Med. 2001;16:120-31.
2. Borczuk P. An evidence-based approach to evaluation and treatment of acute low back pain in the emergency medicine department. Emerg Med Pract. 2013;15(7):1-23.
3. Chou R. Evidence-based medicine and the challenge of low back pain – where are we now? Pain Pratice. 2005;5(3):153-78.
4. Devereaux MW. Low back pain. Prim Care Clin Off Pratic. 2004;31:33-51.
5. Indahl A. Low back pain: diagnosis, treatment and prognosis. Scand J Rheum. 2004;33:119-29.
6. Iria SM, Brito CMM. Lombalgia. Semiologia médica 2001. São Paulo: Sarvier; 2001.
7. Knight CL, Deyo RA, Staiger TO, Wipf JE. Treatment of acute back pain. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 9 maio 2018.
8. Ropper AH, Zafonte RD. Sciatica. N Engl J Med. 2015;372:1240-8.
9. Spearing N, March L, Bellamy N, Bogduk N, Brooks PM. Management of acute musculoskeletal pain. Journal of Rheumathology. 2005;8:5-15.
10. Tucker M, Koes B. Acute low back pain. Disponível em: www.clinicalevidence.com.

Seção III

Emergências cardiovasculares

33

Síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST

Júlio César Garcia de Alencar
Julio Flávio Meirelles Marchini

Pontos importantes

- A síndrome coronariana aguda (SCA) sem supradesnivelamento do segmento ST inclui angina instável e infarto agudo do miocárdio sem supra, cujo tratamento é igual.
- Os casos de SCA sem supra em que o paciente apresenta instabilidade hemodinâmica, elétrica ou dor incoercível devem ser encaminhados para angiografia de emergência, assim como os casos de SCA com supra.
- O tratamento envolve a antiagregação e melhora da relação entre consumo e demanda de oxigênio no miocárdio.
- Quanto maior o risco, mais precoce deve ser a estratégia invasiva, reservando-se a estratégia conservadora para os pacientes de baixo risco ou para aqueles em que existe dúvida quanto à natureza dos sintomas.

INTRODUÇÃO

O diagnóstico da síndrome coronariana aguda (SCA) sem supradesnivelamento do segmento ST pode ser um desafio para o médico emergencista pela variabilidade de sintomas apresentados pelos pacientes, que vão desde dor de pequena intensidade e livre de sintomas associados, até franco choque cardiogênico.

No registro de dor torácica i*trACS, em 15.442 pacientes que se apresentaram ao departamento de emergência (DE), foram encontrados 1.396 pacientes (9,0%) com infarto agudo do miocárdio (IAM) sem supradesnivelamento de segmento ST.

No registro CRUSADE, em 180.000 pacientes com IAM sem supra, a média de idade é de 69 anos, com 40% de mulheres. Hipertensão está presente em 73% dos pacientes, diabetes, em 33%, dislipidemia, em 50%. Já história prévia de infarto está presente em 30% e de insuficiência cardíaca, em 18%. Um quinto dos pacientes já tinha recebido revascularização percutânea e um quinto revascularização cirúrgica. Em comparação aos pacientes que não tinham IAM, esses pacientes eram mais idosos, na maioria homens; porém, interessantemente, não há diferença quanto à prevalência de fatores de risco.

Sugerimos ao leitor que, antes de ler este capítulo, leia o Capítulo "Dor torácica", pois ambos se complementam e, portanto, representam um processo contínuo de aprendizado. O capítulo referente à dor torácica discute a avaliação inicial de pacientes e como identificar pacientes de risco que devem ficar internados. Neste capítulo, discutimos a abordagem e o diagnóstico de SCA sem supra.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

Existem três mecanismos de instabilização de placa que levam à SCA: ruptura de placa, erosão de placa e exposição de nódulo calcificado. Enquanto no infarto agudo transmural o principal mecanismo é a ruptura de placa, no IAM sem supradesnivelamento de ST o principal mecanismo fisiopatológico é a erosão de placa aterosclerótica, com 48% dos casos em um levantamento, seguida de ruptura de placa com 32% dos casos e de nódulo calcificado com os 20% restantes. A abertura da placa aterosclerótica expõe uma superfície trombogênica e libera o núcleo necrótico, que

contém micropartículas pró-trombóticas. Em se tratando de IAM sem supra, ocorre uma desvitalização tecidual não transmural, pois a coronária está subocluída ou mesmo ocluída e existe a presença de colaterais. No caso da angina instável, existe desequilíbrio entre oferta e demanda, ocasionando sintomas, mas não o suficiente para levar à necrose de cardiomiócitos.

Recentemente, foi lançada a hipótese de que a prescrição de terapias para redução de LDL vai reduzir de forma importante os eventos agudos causados por ruptura de placa, mas a erosão vai permanecer como causa não afetada pela redução de LDL. Alterações de tensão de cisalhamento causada por tortuosidades arteriais, estenoses e bifurcações provocam mudança de expressão em células endoteliais de proteínas inflamatórias, dentre as quais o receptor *Toll-like* 2 (TLR2). A ativação desse receptor predispõe a descamação endotelial, diminui a capacidade de reparo da camada endotelial e ainda pode promover apoptose. Neutrófilos formam armadilhas extracelulares (*Neutrophil extracellular traps* – NETs) compostas de cromatina descondensada, histona, antimicrobianos e outras proteínas. Além de seu papel na imunidade inata, os NETs têm papel na erosão de placas e promovem trombose por ativação plaquetária, ligando-se a fatores da coagulação e ao fator de von Willebrand. Células endoteliais ativadas induzem a formação de NETs e reciprocamente NETs induzem a disfunção endotelial. O TLR2 interage com NETs influenciando citocinas, como produção de IL-17.

FATORES DE RISCO

Os fatores de risco cardiovasculares incluem hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito, dislipidemia, história familiar e tabagismo, mas não há uma correlação bem definida da relevância desses fatores na evolução clínica de pacientes admitidos com SCA. Em alguns estudos há, inclusive, observações paradoxais indicativas de melhor evolução entre os tabagistas. Por um lado, estudos demonstram que a presença de três ou mais desses fatores, em conjunto, constituem marcador independente de pior prognóstico nas síndromes coronarianas agudas. Por outro lado, o uso *exclusivo* de fatores de risco para identificar pacientes com SCA dentre todos que se apresentam com dor torácica não é útil. Um estudo com 800 pacientes mostrou que não há associação entre número de fatores de risco e diagnóstico de IAM. A Tabela 1 sumariza esses fatores de risco.

DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO

Existem dois diagnósticos na suspeita de SCA: a angina instável e o IAM. A angina instável é provocada por insuficiente aporte de oxigênio a cardiomiócitos, sem, no entanto, provocar necrose celular. É definida como *angina pectoris* (ou equivalente anginoso – como veremos a seguir) e apresenta pelo menos uma das seguintes características: 1) ocorre em repouso (ou mínimo esforço); 2) tem, em geral, duração de 20 minutos (se não for interrompida por nitrato ou outro analgésico); 3) é grave e descrita como dor franca; 4) ocorre em *crescendo* (dor com cada vez menos esforço, que é cada vez pior, que passou a acordar o paciente).

A dor torácica é o principal sintoma de isquemia, mas pode se apresentar apenas como equivalente anginoso: dor epigástrica, dispepsia, dispneia, náuseas e vômitos, sudorese, hipotensão e síncope. Pacientes idosos (> 75 anos de idade), mulheres e portadores de diabetes com doença renal crônica ou demência podem se apresentar mais comumente com equivalentes anginosos no DE, com queixas atípicas, que incluem dor epigástrica, dispepsia, dispneia e, raramente, síncope.

Nos casos de SCA sem supra de ST, a dor torácica anginosa terá uma das características relacionadas: a) dor prolongada em repouso; b) angina de início recente ("de novo") classificada como III ou IV pela classificação da Canadian Cardiovascular Society (CCS); c) recente desestabilização de angina estável prévia, com pelo menos classificação III da CCS ("angina em crescendo"); ou d) angina pós-IAM (Tabela 2). Outras classificações de angina como a de Braunwald são citadas na

TABELA 1 Fatores de risco para doença coronariana aterosclerótica

▪ Idade (homens > 55 e mulheres > 65 anos)
▪ Tabagismo
▪ Dislipidemias: triglicérides ≥ 150 mg/dL
▪ LDL colesterol > 100 mg/dL; HDL 40 mg/dL
▪ Diabetes melito
▪ História familiar prematura de doença cardiovascular: homens < 55 anos e mulheres < 65 anos
▪ Hipertensão arterial sistêmica

TABELA 2 Classificação de infarto agudo do miocárdio

Tipo 1: infarto miocárdico espontâneo
Infarto espontâneo relacionado a ruptura, ulceração, fissura, erosão, dissecção ou exposição de nódulo calcificado de placa aterosclerótica de uma ou mais artérias coronárias, levando à diminuição do fluxo sanguíneo miocárdico ou embolo plaquetário distal, com consequente necrose miocárdica
Tipo 2: infarto miocárdico secundário a desequilíbrio isquêmico
Lesão e necrose miocárdica quando uma condição que não a DAC contribui para um desequilíbrio entre oferta do oxigênio miocárdico e/ou demanda, por exemplo: disfunção endotelial, espasmo coronariano, embolismo coronariano, taquiarritmias, bradiarritmias, anemia, insuficiência respiratória, hipotensão, hipertensão com ou sem sobrecarga de ventrículo esquerdo
Tipo 3: infarto miocárdico resultante em morte com biomarcadores indisponíveis
Morte cardíaca com sintomas sugestivos de isquemia miocárdica e alterações isquêmicas presumivelmente novas no ECG (incluindo BRE), mas cuja morte ocorreu antes da coleta de amostras sanguíneas, antes de se detectar aumento/queda de biomarcador ou simplesmente sem que essas ações fossem feitas
Tipo 4a: infarto miocárdico relacionado a intervenção coronariana percutânea
Infarto miocárdico associado com intervenção coronariana percutânea (ICP) é arbitrariamente definido como elevação de troponina 5 vezes o percentil 99 em pacientes com troponina basal normal, ou aumento de 20% se a troponina basal já é elevada e está estável ou em queda. Além disso, após o procedimento, precisa haver 1) sintomas sugestivos de nova isquemia ou 2) alterações isquêmicas de ECG novas ou 3) perda de patência de coronária significativa ou *slow-flow*, *no-flow* ou ainda embolização ou, por fim, 4) demonstração por imagem de perda de miocárdio viável ou nova anormalidade segmentar
Tipo 4b: infarto miocárdico relacionado a trombose de *stent*
Infarto miocárdico associado à trombose de *stent*, detectado por angiografia coronariana ou autópsia no cenário de isquemia miocárdica, com aumento ou queda de troponina e com pelo menos um valor acima do percentil 99 do limite superior da normalidade
Tipo 5: infarto miocárdico relacionado a cirurgia de revascularização miocárdica
Infarto miocárdico associado com cirurgia de revascularização miocárdica (CRVM) é arbitrariamente definido como elevação de troponina 10 vezes o percentil 99 em pacientes com troponina basal normal. Além disso, após o procedimento, precisa haver 1) alterações isquêmicas de ECG novas ou 2) documentação angiográfica de oclusão de coronária ou enxerto, ou 3) demonstração por imagem de perda de miocárdio viável ou nova anormalidade segmentar.

BRE: bloqueio de ramo esquerdo; DAC: doença aterosclerótica coronariana; ECG: eletrocardiograma.

Tabela 4, mas sua importância no manejo clínico atual da SCA é limitada.

É necessária uma combinação de critérios para o diagnóstico de IAM, a saber: curva de aumento ou diminuição de um biomarcador cardíaco, de preferência troponina cardíaca e pelo menos um dos seguintes fatores: a) sintomas compatíveis com isquemia; b) alteração de segmento ST significativamente nova (ou presumivelmente nova) ou bloqueio de ramo esquerdo em eletrocardiograma (ECG); c) desenvolvimento de ondas Q patológicas no ECG; d) evidência de imagem nova ou presumidamente nova de perda de miocárdio viável; ou e) trombo intracoronariano detectado em angiografia ou autópsia.

As demais possibilidades de critérios diagnósticos de IAM incluem pós-angioplastia, pós-cirurgia cardíaca, trombose de *stent* e morte súbita sugestiva antes da coleta de exames.

O diagnóstico diferencial entre IAM com supradesnível do segmento ST ou sem depende exclusivamente do aparecimento ou não desse tipo de alteração no ECG; o diagnóstico diferencial do IAM sem supradesnível de ST e angina instável depende da presença (IAM sem supra) ou não (AI) de marcadores de necrose miocárdica elevados. Essas definições e classificações serão abordadas mais detalhadamente durante o capítulo.

O IAM pode ser dividido em tipos, sendo o tipo 1 relacionado a obstruções luminais agudas e o tipo 2 relacionado ao desequilíbrio entre a oferta e a demanda de oxigênio (vide Tabela 2).

TABELA 3 Classificação de angina pela Canadian Cardiovascular Society

Classe I	Angina coorre com esforços físicos prolongados e intensos. Atividade física habitual, como caminhar e subir escadas, não provoca angina
Classe II	Discreta limitação para atividades habituais. Ocorre ao caminhar ou subir escadas rapidamente, após refeições, no frio, sob estresse emocional, após caminhar dois quarteirões planos ou ao subir mais de um lance de escadas
Classe III	Limitação em atividades habituais, como caminhar um quarteirão plano ou subir um lance de escadas
Classe IV	Incapacidade de realizar qualquer atividade habitual. Os sintomas podem surgir em repouso

TABELA 4 Classificação clínica de AI/IAM sem supra de Braunwald

Classe	Definição	Morte ou IAM em 1 ano (%)
Gravidade		
Classe I	Angina grave nova ou angina acelerada mas sem dor em repouso	7,3%
Classe II	Angina em repouso há 1 mês, mas não há 48 horas	10,3%
Classe III	Angina em repouso há 48 horas	10,8%
Circunstância clínica		
Angina secundária	Condição extracardíaca que intensifica a isquemia miocárdica (anemia, insuficiência cardíaca etc.)	14,1%
Angina primária	Ausência de condições extracardíacas	8,5%
Angina pós-infarto	Desenvolve duas semanas após IAM	18,5%
Tratamento		
Sem tratamento	Ocorre na ausência de qualquer medicação para angina estável	
Tratado	Ocorre na vigência de tratamento para angina estável	
Tratamento máximo	Ocorre a despeito de tratamento máximo anti-isquêmico	
Alterações no eletrocardiograma		
Presente	Alterações isquêmicas presentes	
Ausente	Alterações isquêmicas ausentes	

AI: angina instável; IAM: infarto agudo do miocárdio.

Diferentemente da coronariopatia crônica, que caracteristicamente apresenta dor durante os esforços físicos com alívio no repouso, nos casos de SCA, a dor está normalmente presente no repouso, todavia, a atividade física, ainda que de pequena intensidade, leva ao aumento de sua intensidade.

A avaliação quantitativa do risco de morte por meio de pontuação é superior à avaliação clínica isolada. Os escores GRACE e TIMI NSTEMI foram criados para avaliação de gravidade em casos de IAM sem supradesnivelamento de segmento ST.

A calculadora GRACE fornece uma estratificação de risco precisa tanto na admissão quanto na alta do paciente. A versão 2.0 está disponível em <http://www.gracescore.org/>. As variáveis utilizadas no cálculo do risco GRACE 2.0 incluem idade, pressão arterial sistólica, frequência cardíaca, creatinina sérica, Killip na admissão, parada cardíaca na admissão, biomarcadores cardíacos elevados e alteração de ST. Se o Killip ou os valores de creatinina sérica não estiverem disponíveis, uma pontuação modificada pode ser calculada pela adição de insuficiência renal e uso de diuréticos, respectivamente (Tabela 6). A pontuação de risco TIMI, por sua vez, utiliza sete variáveis, em que cada variável vale um ponto: idade ≥ 65 anos, três ou mais fatores de risco de DAC, DAC conhecida, uso de aspirina nos últimos 7 dias, angina grave (dois ou mais episódios dentro de 24 h), alteração de ST ≥ 0,5 mm e marcador cardíaco positivo. A pontuação pode ser encontrada em <http://www.timi.org/index.php?page=calculators>; é simples de usar, mas sua precisão discriminativa é inferior à da pontuação de risco GRACE.

No Capítulo "Dor torácica", foi discutida a alta precoce de pacientes com suspeita de SCA sem supra de ST.

No caso de pacientes de baixo risco para DAC, em que o diagnóstico de SCA é de probabilidade baixa ou intermediária, o uso de angiotomografia de coronárias pode excluir DAC. Alternativamente,

TABELA 5 Escore TIMI-NSTEMI

Fator	Pontos
65 anos de idade ou mais	1
Pelo menos 3 fatores de risco para doença aterosclerótica coronariana	1
Estenose coronariana de pelo menos 50% conhecida	1
Recorrência da dor nas últimas 24 horas	1
Uso de aspirina nos últimos 7 dias	1
Desvio de segmento ST na apresentação	1
Elevação de marcadores cardíacos	1

TABELA 6 Classificação Killip

Classificação	Parâmetros	Risco de óbito (%)
I	Sem sinais de insuficiência cardíaca	2-3
II	Estertores em bases, presença de B3	8-10
III	Edema agudo de pulmão	20-25
IV	Choque cardiogênico	45-70

pode-se realizar um teste de estresse (preferencialmente com imagem) para induzir isquemia antes de decidir entre estratégia invasiva ou alta hospitalar com retorno ambulatorial precoce.

Os pacientes com confirmação de IAM devem ser internados e submetidos a estratificação coronariana invasiva. Pacientes são considerados de baixo risco para desenvolver arritmias cardíacas desde que não apresentem nenhum dos seguintes critérios: instabilidade hemodinâmica, arritmia na apresentação, fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 40%, reperfusão incompleta, estenose coronariana crítica de vasos principais ou complicações relacionadas à revascularização percutânea. Pacientes com baixo risco para o desenvolvimento de arritmias cardíacas requerem monitorização do ritmo cardíaco ≤ 24 h ou até a revascularização coronariana (o que ocorrer primeiro) em uma unidade de cuidados intermediários ou unidade coronariana. Indivíduos com alto risco de arritmia cardíaca podem requerer monitorização do ritmo por > 24 h em uma unidade de cuidados intensivos.

TRATAMENTO

Inicialmente, as medidas são as mesmas detalhadas no Capítulo "Dor torácica". Resumidamente, todos os pacientes com suspeita de SCA sem supra de ST devem ser atendidos em sala de emergência ou unidade coronariana e devem ser submetidos ao MOVE, que consiste em:

1. Monitorização não invasiva contínua (no mínimo com pressão arterial, frequência cardíaca e cardioscopia).
2. Recebimento de oxigênio suplementar se saturação periférica de oxigênio < 90% ou se desconforto respiratório.
3. Acesso venoso periférico garantido para coleta de exames e infusão de medicações.

TABELA 7 Decisão do momento da estratégia invasiva

Estratégia invasiva imediata (< 2 h)	
Instabilidade hemodinâmica ou choque cardiogênico	Instabilidade elétrica com taquiarritmia ventricular ou fibrilação ventricular
Insuficiência mitral aguda	Dor torácica recorrente ou refratária ao tratamento medicamentoso
Estratégia invasiva precoce (< 24 h)	
Curva de troponina compatível com IAM	Alterações dinâmicas de onda T ou de segmento ST
GRACE > 140	
Estratégia invasiva (< 72 h)	
Diabetes melito	Doença renal crônica (ClCr < 60)
Fração de ejeção < 40%	Escore TIMI NSTEMI 2 ou maior
Angioplastia prévia	Cirurgia de revascularização miocárdica prévia
GRACE 109-140	
Estratégia conservadora	
Escores de risco baixo (TIMI 0-1, GRACE < 109)	
Preferência do paciente	
Dúvidas quanto à natureza dos sintomas	

IAM: infarto agudo do miocárdio.

4. Realização de ECG de 12 derivações, que deve ser interpretado em até 10 minutos da admissão do paciente.
   - Ácido acetilsalicílico (AAS): 150-300 mg (recomendação 300 mg) VO na admissão, seguido por 100 mg VO 1 x/dia. Indicado para todos os pacientes com suspeita de SCA, desde que a suspeita de uma síndrome aórtica não seja maior. O ácido acetilsalicílico inibe irreversivelmente a atividade da ciclo-oxigenase (COX-1), reprime a produção de tromboxano A2 e interage negativamente na agregação plaquetária.
   - Inibidor do receptor de ADP P2Y12: indicado para todos os pacientes com diagnóstico de SCA de alto risco, para redução da agregação plaquetária, em associação ao AAS. Ticagrelor e prasugrel se demonstraram superiores ao clopidogrel nas SCA, mas mantemos o clopidogrel consideran-

do que há locais em que apenas essa droga está disponível.

- Ticagrelor: 180 mg VO na admissão, seguido por 90 mg VO 2 x/dia. Indicado para todos os pacientes com SCA. É um inibidor do receptor P2Y12 oral, de ligação reversível, que reduz a agregação plaquetária. Tem início de ação mais rápido e apresenta melhores desfechos quando comparado ao clopidogrel (30 minutos *vs.* 4-6 horas). Quando comparado ao clopidogrel no estudo PLATO, apresentou menos desfechos adversos graves. Além disso, apesar de ter apresentado maior taxa de sangramento em geral, não houve diferença em sangramentos fatais. Pode ser utilizado em pacientes para os quais se opta por estratégia conservadora. Efeitos adversos incluem dispneia (sem broncoespasmo), aumento da frequência de pausas ventriculares assintomáticas e aumento do ácido úrico.
- Prasugrel: 60 mg VO na admissão, seguido por 10 mg VO 1 x/dia. Outro inibidor do receptor P2Y12, contraindicado em pessoas com mais de 75 anos, em pessoas com peso corporal abaixo de 60 kg ou naquelas com história de AVC ou AIT. Quando comparado ao clopidogrel no estudo TRITON-TIMI 38, apresentou menos desfechos adversos graves. Recomenda-se seu uso após conhecimento da anatomia coronariana, em vista do aumento de sangramento em casos que foram para cirurgia de emergência. Como apresenta início de ação mais rápido (30 minutos), não há problema em iniciar seu uso no laboratório de cateterismo.
- Clopidogrel: 300 mg na admissão, seguido por 75 mg VO 1 x/dia. Por um lado, no caso de pacientes com mais de 75 anos de idade, recomenda-se *bolus* menor que 75 mg. Por outro lado, no caso de pacientes que vão para cateterismo em menos de seis horas, recomenda-se *bolus* de 600 mg. Apresenta tempo de início de ação demorado, resultados inferiores aos do ticagrelor e do prasugrel nos estudos TIMI-TRITON e PLATO e é metabolizado de forma variável pelo citocromo p450, apresentando variabilidade farmacodinâmica e farmacocinética individual.

- Anticoagulação: indicado para todos os pacientes com diagnóstico de SCA para inibir a geração e a atividade da trombina, reduzindo, assim, os eventos relacionados ao trombo. A troca de anticoagulantes é desencorajada.
  - Heparina não fracionada: 60-70 U/kg (máximo 5.000 U) EV, seguido por infusão de 12-15 U/kg/h ajustável para manter TTPA entre 1,5-2,5 x controle.
  - Enoxaparina: 1 mg/kg SC 2 x/dia. Pacientes com ClCr 15-29 devem receber 1 mg/kg SC 1 x/dia. Pacientes > 75 anos devem receber 0,75 mg/kg SC 2 x/dia. Não recomendada para ClCr < 15. O monitoramento da atividade anti-Xa não é necessário, exceto nos pacientes em que ClCr 15-29 ou peso corpóreo > 100 kg. Em pacientes tratados com enoxaparina, não é recomendada dose adicional durante o cateterismo se a última injeção foi administrada há menos de 8 h, enquanto dose adicional de 0,3 mg/kg IV em *bolus* é recomendada se a última dose foi ≥ 8 h antes da PCI.
  - Fondaparinux: 2,5 mg SC 1 x/dia. Não recomendado para ClCr < 20. Se o paciente for para cateterismo coronariano, será necessário um segundo anticoagulante, pois o fondaparinux isolado não inibe a formação de trombos junto aos cateteres.
  - Bivalirudina: trata-se de um inibidor direto da trombina, utilizado por via endovenosa e ainda não disponível no Brasil. Nos estudos, apresenta resultados semelhantes aos da enoxaparina e redução na incidência de sangramentos graves. De qualquer forma, encontra-se indisponível no país.
  - Hirudina e argatroban: são moléculas inibidoras diretas de trombina. Não estão disponíveis no Brasil. O seu benefício é ser uma alternativa à heparina

em pacientes com trombocitopenia induzida por heparina.
- Abciximab e agrastat: são inibidores potentes plaquetários, que agem na via final de ativação, a glicoproteína IIB-IIIA. A indicação de seu uso caiu após a dupla antiagregação plaquetária e atualmente a indicação é restrita à visibilização de trombose importante na coronariografia.
- Novos anticoagulantes: rivaroxabana, apixabana e dabigratana mostraram discreto benefício de redução de eventos cardíacos graves quando adicionados à dupla antiagregação plaquetária, mas, em contrapartida, um aumento importante do risco de sangramento.

- Terapia anti-isquêmica: o objetivo da terapia anti-isquêmica farmacológica é diminuir a demanda miocárdica de oxigênio (diminuindo a frequência cardíaca, a pressão arterial, a pré-carga e a contratilidade miocárdica) ou aumentar o suprimento de oxigênio no miocárdio (por administração de oxigênio ou através de vasodilatação coronariana). Se, mesmo com o tratamento, o paciente continuar com dor intensa ou equivalentes isquêmicos, é recomendada uma angiografia coronariana em duas horas, independentemente dos achados do ECG e dos níveis de troponina (trata-se de uma das recomendações emergenciais no SCA sem supra). Em pacientes cujos sintomas isquêmicos não são aliviados por nitratos e betabloqueadores, a administração de morfina 2-3 mg IV é razoável enquanto se espera pela angiografia coronariana, com a ressalva de que a morfina pode retardar a absorção intestinal das medicações.
- Nitratos: os nitratos intravenosos (nitroglicerina 25 mg/5 mL 10 mL + SG 240 mL, correr EV BIC dose inicial de 5-10 mcg/min ou 1,5-3 mL/h) são mais eficazes que os nitratos sublinguais (dinitrato de isossorbida 5 mg SL) em relação ao alívio dos sintomas e à regressão da depressão ST. Administrados sob monitoração cuidadosa da pressão arterial. A dose deve ser titulada para cima até que os sintomas sejam aliviados e, em pacientes hipertensos, até a pressão arterial ser normalizada, a menos que surjam efeitos secundários (principalmente dor de cabeça ou hipotensão). Além do controle de sintomas, não há indicação para o tratamento com nitrato. Em pacientes com ingestão recente de um inibidor de fosfodiesterase tipo 5 (ou seja, dentro de 24 h para sildenafil ou vardenafil e 48 h para tadalafil), os nitratos não devem ser administrados devido ao risco de hipotensão grave. Outra contraindicação é o infarto de ventrículo direito (constatado por supra ST em V3R e V4R).
- Betabloqueadores (metoprolol 25-100 mg VO 1 x/dia ou propranolol 10-80 mg VO 2-3 x/dia): inibem competitivamente os efeitos miocárdicos das catecolaminas circulantes, reduzindo a frequência cardíaca, a pressão arterial e a contratilidade miocárdica e diminuindo, portanto, o consumo de oxigênio no miocárdio. A FC alvo é de aproximadamente 60 bpm. Não devem ser utilizados em pacientes com contraindicações aos betabloqueadores (PR > 240 ms, bloqueios atrioventriculares complexos e broncoespasmo), ou em pacientes com risco de desenvolver choque cardiogênico (ou seja, sinais de insuficiência cardíaca e de baixo débito, idade > 70 anos, frequência cardíaca > 110 bpm ou < 60 bpm, pressão arterial sistólica < 120 mmHg) ou ainda em pacientes com sintomas possivelmente relacionados ao vasoespasmo coronariano ou ao uso de cocaína, pois podem favorecer o espasmo, deixando a vasoconstrição mediada por efeito alfa sem oposição pela vasodilatação mediada por beta.
- Bloqueadores dos canais de cálcio: esse grupo de fármacos com ação anti-isquêmica diminui o influxo de cálcio através da membrana celular, reduzindo a contratilidade miocárdica e o tônus vascular, a velocidade de condução atrioventricular (AV) e a atividade do nó sinusal. Os efeitos benéficos nas síndromes coronarianas se devem a uma combinação das suas ações, diminuindo o consumo miocárdico de oxigênio, a pós-carga, a contratilida-

de e a FC, além de aumentar a oferta de oxigênio ao miocárdio por meio da vasodilatação coronariana que promovem. A vasodilatação coronariana originada é semelhante e independe do agente usado. Para controlar os sintomas, os antagonistas do cálcio são tão eficientes quanto os betabloqueadores, entretanto, não reduzem a incidência de angina refratária, infarto ou óbito; ao contrário, parecem acentuar a incidência dessas complicações. A dose-padrão do verapamil é de 80-120 mg 3 x/dia, diltiazem 60 mg 3-4 x/dia. Na angina instável, o diltiazem tem sido o bloqueador de cálcio mais utilizado.

- Angiografia coronariana invasiva: mantém seu papel central no manejo de pacientes com SCA. Tem como objetivos: 1. confirmar o diagnóstico de SCA relacionada à DAC (ou descartar origem coronariana de dor torácica) e, como consequência, orientar o tratamento e evitar exposição desnecessária a agentes antitrombóticos; 2. identificar a lesão culpada; 3. avaliar a anatomia coronariana e estabelecer a indicação de revascularização coronariana por *stent* ou cirurgia de revascularização do miocárdio; 4. identificar outras causas para dor, como fístula coronariana ou vasoespasmo. O momento da angiografia depende do quadro clínico do paciente e de suas características (Tabela 5).
- Estratégia invasiva imediata (< 2 h): recomendada para pacientes com SCA de muito alto risco – instabilidade hemodinâmica e choque cardiogênico, instabilidade elétrica por taquiarritmia ventricular, angina refratária ao tratamento clínico e insuficiência mitral aguda. Essa recomendação não depende de ECG ou dos biomarcadores. Centros sem angiografia devem transferir o paciente o mais rápido possível.
- Estratégia invasiva precoce (< 24 h): embora não esteja categoricamente associada com melhores desfechos em mortalidade ou em sangramentos, a estratégia invasiva precoce parece estar associada a menores índices de isquemia refratária e a menor tempo de internação hospitalar quando comparada à estratégia invasiva.
- Estratégia invasiva (< 72 h): esse é o atraso máximo recomendado para a angiografia em pacientes com pelo menos um critério de risco intermediário, sintomas recorrentes ou isquemia em teste não invasivo.
- Estratégia conservadora: deve ser escolhida para pacientes com essa preferência, nos quais os escores de risco são baixos (TIMI 0-1 ou GRACE < 109) e naqueles em que há dúvida quanto à natureza dos sintomas.
- Outras medicações:
  - Estatinas: recomenda-se iniciar terapia com estatina de alta intensidade (p. ex., atorvastatina 40 mg VO 1 x/dia) na admissão em todos os pacientes com SCA.
  - Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA): os IECA (p. ex., enalapril 5-20 mg VO 2 x/dia) são recomendados em pacientes com disfunção sistólica ou insuficiência cardíaca, hipertensão ou diabetes. Os bloqueadores do receptor de angiotensina são indicados em pacientes que são intolerantes (por tosse ou angioedema) aos IECA.
  - Antagonista da aldosterona (p. ex., espironolactona 25 mg VO 1 x/dia): recomendado em pacientes com disfunção sistólica (fração de ejeção do ventrículo esquerdo ≤ 40%) e insuficiência cardíaca ou diabetes após SCA.
  - Bloqueador de bomba de prótons (p. ex., pantoprazol 40 mg VO 1 x/dia): indicado em pacientes com dupla antiagregação plaquetária com risco de sangramento digestivo: história de úlcera gástrica ou sangramento do trato gastrointestinal, uso de anticoagulantes, uso crônico de anti-inflamatórios não esteroidais ou corticoide ou 2 dos seguintes: ≥ 65 anos, dispepsia, doença do refluxo gastroesofágico, infecção por *Helicobacter pylori* ou uso de álcool.
- Os principais objetivos da reabilitação cardíaca, incluindo aconselhamento sobre atividade física, dieta, cessação do tabagismo, controle de peso e metas para controle de lipídeos e pressão arterial, devem ser indicados no relatório de alta do paciente.

SCA no contexto da parada cardíaca

Parada cardíaca extra-hospitalar sem elevação do ST no ECG precisa ter conduta individualizada: enquanto os sobreviventes conscientes devem ser submetidos a angiografia coronariana imediata, os sobreviventes comatosos devem ter uma avaliação mais cuidadosa, assim como avaliações da cardiologia e medicina intensiva. A Tabela 8 traz fatores do paciente e ressuscitação que identificam fatores desfavoráveis à estratificação invasiva. Quando indicada, a angiografia deve ser realizada precocemente (< 24 horas) para definição de anatomia coronariana e função de ventrículo esquerdo, se existe lesão culpada, que pode ser tratada, e promover suporte mecânico ao VE em casos de choque cardiogênico.

TABELA 8 Pacientes desfavoráveis para estratificação invasiva após parada cardíaca

▪ Ritmo inicial não FV
▪ Período sem compressões
▪ Mais de 30 minutos para retorno da circulação espontânea
▪ Angiografia durante compressões
▪ pH < 7,2
▪ Lactato > 7
▪ Idade > 85 anos
▪ Insuficiência renal terminal
▪ Parada por causas não cardíaces

FV: fibrilação ventricular.

TABELA 9 Medicações para síndrome coronariana aguda sem supra ST

AAS 300 mg VO agora, seguido por AAS 100 mg VO 1 x/dia	
Inibidor do ADP	Clopidogrel 300 mg VO agora, seguido por clopidogrel 75 mg VO 1 x/dia (> 75 anos de idade, 75 mg de *bolus* e se angiografia em menos de 6 horas, 600 mg)
	Prasugrel 60 mg VO agora, seguido por prasugrel 10 mg VO 1 x/dia
	Ticagrelor 180 mg VO agora, seguido por ticagrelor 90 mg 12/12 h
Anticoagulação	HNF (25.000 U/5 mL) + 500 mL SG 5% (concentração 50 U/mL). Dose inicial de 60 U/kg seguida por 12 U/kg/h (ou o suficiente para TTPA 1,5-2,5). Manter por 48 h
	Enoxaparina 1 mg/kg SC 12/12 h. Se > 75 anos: 0,75 mg/kg 12/12 h. Se ClCr < 30: 1 mg/kg 1 x/dia. Manter por 8 dias
	Fondaparinux: 2,5 mg SC 1 x/dia. Manter por 8 dias
Vasodilatador	Nitroglicerina 25 mg/5 mL 10 mL, SG 240 mL, correr EV BIC dose inicial de 5-10 mcg/min ou 1,5-3 mL/h aumento da infusão até melhora da dor, controle de PA ou efeitos colaterais
	Dinitrato de isossorbida 5 mg SL
Betabloqueador	Metoprolol 25-100 mg VO 1 x/dia
	Propranolol 10-80 mg VO 12/12 h ou 8/8 h
Hipolipemiantes (dose alta)	Atorvastatina 40-80 mg VO 1 x/dia
	Sinvastatina 80 mg VO 1 x/dia
	Rosuvastatina 20-40 mg VO 1 x/dia

AAS: ácido acetilsalicílico; BIC: bomba de infusão contínua; ClCr: *clearance* de creatinina; HNF: heparina não fracionada; TTPA: tempo de tromboplastina parcial ativada.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Nicolau JC, Timerman A, Marin-Neto JA, Piegas LS, Barbosa CJ, Franci A, et al.; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [Guidelines of Sociedade Brasileira de Cardiologia for Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (II Edition, 2007) 2013-2014 Update]. Arq Bras Cardiol. 2014;102(3Supl1):1-61.
2. O'Connor RE. Part 9: Acute Coronary Syndromes: 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Circulation. 2015;132(16 Suppl 1):S146-76.
3. Quillard T, Franck G, Mawson T, Folco E, Libby P. Mechanisms of erosion of atherosclerotic plaques. Curr Opin Lipidol. 2017 Oct;28(5):434-41.
4. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2016:37(3):267-315.

34

Infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST

Julio Flávio Meirelles Marchini

Pontos importantes

- O infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST deve ser identificado em até 10 minutos da entrada do paciente no serviço.
- A abordagem do infarto agudo do miocárdio (IAM) com supra de ST não depende de dosagem de enzima e deve ser iniciada a partir da identificação do padrão eletrocardiográfico no contexto clínico compatível.
- A angioplastia primária é superior ao tratamento fibrinolítico.

INTRODUÇÃO

O infarto agudo do miocárdio (IAM) com supradesnivelamento do segmento ST é um diagnóstico clínico associado à evidência de necrose miocárdica, que utiliza modalidades laboratoriais, eletrocardiográficas ou de imagem. A morbidade e mortalidade do IAM é de suma importância e, por isso, dispõe-se de tempo curto para tomada de conduta. As condutas disponíveis alteram de maneira crucial o curso da doença, o que justifica a necessidade de rápido diagnóstico de IAM em todo paciente que se apresenta com dor torácica ou equivalente anginoso no pronto-socorro. Um eletrocardiograma deve ser realizado em até 2 minutos da chegada do paciente e deve ser analisado em até 10 minutos para identificação de supradesnivelamento de segmento ST.

O registro i*trACS incluiu todo paciente que procurou o departamento de emergência (DE) em 8 centros americanos e em Singapura entre junho de 1999 e agosto de 2001 e para o qual foi solicitado nm eletrocardiograma. Nesse período, foram incluídos 15.442 pacientes que se apresentaram ao DE. Foram encontrados 291 pacientes (1,9%) com IAM com supradesnivelamento de segmento ST (IAMCST) – o que corresponde a 17,2% das síndromes coronarianas agudas. Em um registro tcheco com 3.142 pacientes (CZECH-1 e CZECH-2), que só incluiu aqueles com síndrome coronariana aguda, a porcentagem de pacientes com IAMCST foi de 23,4%. Em outro registro francês com 2.176 pacientes com IAM, 1.476 tinham IAMCST (67,8%). Em comparação a pacientes com IAM sem supra ST, os pacientes com IAMCST eram mais novos, apresentaram-se mais precocemente e tinham menos antecedentes (angina prévia, IAM prévio, insuficiência cardíaca, angioplastia, revascularização cirúrgica, fibrilação atrial, acidente vascular cerebral [AVC] e doença arterial periférica). No exame físico, os pacientes com IAMCST eram levemente mais hipotensos e se apresentavam mais em Killip classe I. Diabetes e dislipidemia eram menos prevalentes em pacientes com IAMCST, mas o tabagismo era mais prevalente.

A mortalidade hospitalar é igual, mas a mortalidade de 1 ano é melhor (mas não significativamente) em comparação a pacientes com IAM sem supra ST. Os preditores de mortalidade são dislipidemia não tratada com estatina, idade, diabetes e hipotensão.

Sugerimos ao leitor que, antes de ler este capítulo, leia o Capítulo "Dor torácica", que discute a avaliação inicial e como identificar pacientes de risco que devem ficar internados. Neste capítulo, discutimos a abordagem do paciente com IAMCST.

FISIOPATOLOGIA

Assim como no IAM sem supra, existem três mecanismos de instabilização de placa. O mecanismo mais comum é a ruptura de placa aterosclerótica (70% dos casos), seguida de fenômeno erosivo (25% dos casos) e por último nódulo calcificado (5% dos casos). Existem outros mecanismos de IAM sem aterosclerose, que estão resumidos na Tabela 1.

A ruptura de placa ocorre como um desequilíbrio nas forças, agindo sobre a capa aterosclerótica. A capa é formada por colágeno de células musculares lisas presentes na placa. A diminuição de produção de colágeno e o aumento de catabolismo por metaloproteinases de matriz enfraquecem a estrutura. Macrófagos produzem metaloproteinases e catepsinas, que quebram colágeno e elastina, respectivamente. Placas com poucas células musculares lisas são vulneráveis, assim como aquelas com acúmulo de macrófagos e lago lipídico. Finalmente, macrófagos geram micropartículas trombóticas, que podem se acumular no interior da aterosclerose nos núcleos necróticos. Quando esse material é liberado, tem potencial trombótico importante.

A maioria das rupturas aparentemente não é associada a eventos clínicos. Em corações explantados, rupturas coronarianas são encontradas com trombos murais, mas não oclusivos. O resultado é o crescimento da placa e, portanto, a presença de placas com múltiplas camadas. A formação do trombo luminal depende da exposição de superfícies trombóticas, da liberação de fatores pró-trombóticos e da atividade de sistemas de coagulação sanguíneos (p. ex., sob efeito de antiagregantes). A oclusão coronariana completa se expressa como supradesnivelamento do segmento ST no eletrocardiograma (ECG). A evolução natural levará em geral ao surgimento da onda Q. O fator mais importante para apareci-

TABELA 1 Infarto agudo do miocárdio (IAM) sem aterosclerose coronariana

Doença coronariana não aterosclerótica
Arterite
▪ Luética (sífilis)
▪ Takayasu
▪ Lúpus eritematoso sistêmico
Trauma
▪ Laceração
▪ Lesão por radiação
Doenças metabólicas ou de proliferação de íntima
▪ Mucopolissacaridose (doença de Hurler)
▪ Homocistinúria
▪ Doença de Fabry
▪ Amiloidose
Estreitamento luminal por outros mecanismos
▪ Prinzmetal (espasmo coronariano)
▪ Espasmo rebote após suspensão de nitroglicerina
▪ Dissecção de aorta
▪ Dissecção de coronária
▪ Compressão de coronária (p. ex., aumento de artéria pulmonar, trajeto intra-arterial)
Embolia coronariana
▪ Endocardite infecciosa
▪ Trombose de prótese valvar
▪ Prolapso de válvula mitral
▪ Trombo de câmaras esquerdas ou veias pulmonares
▪ Embolia paradoxal
▪ Fibroelastoma papilar de válvula aórtica
▪ Trombo de cateter intracardíaco ou fio-guia

(continua)

TABELA 1 Infarto agudo do miocárdio (IAM) sem aterosclerose coronariana *(continuação)*

Doença coronariana não aterosclerótica
Anomalia coronariana
▪ Origem anômala de coronária esquerda de artéria pulmonar
▪ Origem anômala de coronária esquerda de seio de Valsalva anterior
▪ Fístulas arteriovenosa ou arteriocameral
▪ Aneurisma coronariano
Desequilíbrio oferta-demanda
▪ Doença valvar aórtica
▪ Monóxido de carbono
▪ Tirotoxicose
▪ Hipotensão prolongada
Hematológico
▪ Policitemia vera
▪ Trombocitose
▪ Coagulação intravascular disseminada
▪ Púrpura trombocitopênica trombótica
Outros
▪ Uso de cocaína
▪ Contusão miocárdica
▪ IAM com artérias coronárias normais
▪ Complicação de cateterização coronariana

mento da onda Q é a extensão do IAM e não o segmento ST. A presença de circulação colateral importante protege o território afetado.

Com duas a três horas da oclusão coronariana, podem ser detectadas áreas necróticas no tecido suprido pela coronária. Na macroscopia, são necessárias pelo menos seis a doze horas para aparecimento de alterações. A isquemia persistente leva à necrose de coagulação na região central do IAM. Em minutos, podem ser observadas alterações na microscopia eletrônica: relaxamento de miofibrilas, distensão mitocondrial e consumo de glicogênio. Em horas, ocorrem alteração de membranas celulares dos cardiomiócitos e aparecimento de densidades amorfas mitocondriais. Na microscopia, podem ser observados edema, hemorragia focal e início do infiltrado neutrofílico e da necrose de coagulação. Na sequência, há palidez tecidual, perda de núcleos celulares, estriações e infiltrado neutrofílico. Ocorre completa desintegração de miofibras e fagocitose por macrófagos. Por fim, há aparecimento de tecido de granulação, neovascularização e reação fibrovascular.

Os desfechos adversos graves ocorrem pela disfunção sistólica grave com choque cardiogênico, que pode se complicar por disfunção isquêmica de válvula mitral. A presença circulante de altos níveis de catecolaminas é correlacionada a arritmias graves, aumentando inclusive o consumo de O_2 miocárdico.

Quanto mais precoce a reperfusão, melhor e maior a recuperação sob risco. Com menos de 20 minutos, a recuperação é completa. A partir de duas a quatro horas, ocorre recuperação parcial com disfunção contrátil temporária – condição conhecida como *stunning*. Com o passar das horas, o infarto se completa com perda permanente da função contrátil.

ELETROCARDIOGRAFIA

Supradesnivelamento de segmento ST

O coração é irrigado pelas coronárias direita e esquerda, sendo que esta última divide-se precocemente em artérias circunflexa e descendente anterior. A artéria descendente anterior irriga a parede anterior, septal e ápice do ventrículo esquerdo, que se expressa no ECG sequencialmente nas derivações de V1 a V6. A coronária circunflexa irriga a parede lateral do ventrículo esquerdo e eventualmente a parede posterior, que se expressa no ECG nas derivações DI e aVL. A coronária direita irriga a parede inferior e eventualmente a parede posterior – no ECG: DII, DIII e aVF. Esses conjuntos de derivações marcam a contiguidade da definição do IAMCST.

O segmento ST é o trecho do ECG entre o complexo QRS e a onda T. O ponto J é a deflexão que encerra o complexo QRS e inicia o segmento ST. O desvio do nível do segmento ST deve ser medido em relação à linha de base: o segmento TP. O segmento PR não é adequado, pois o próprio segmento PR pode estar desviado, causando falsa impressão de alteração do segmento ST. O segmento PR está desviado no infarto atrial e na pericardite, por exemplo.

A definição de IAM com supradesnivelamento do segmento ST é a elevação em 1 mm do ponto J em duas derivações contíguas. Nas derivações V2 e V3, ocorre comumente repolarização precoce ou padrão masculino do ECG. Por isso, apenas nessas derivações, o critério de IAMCST é de 1,5 mm de elevação em mulheres, enquanto em homens acima de 40 anos é de 2,0 mm e naqueles com menos de 40 anos, de 2,5 mm. Melhor que números arbitrários, em outubro de 2017, foi descrita uma fórmula que utiliza parâmetros facilmente obtidos do ECG para uma acurácia excelente no diagnóstico de IAMCST (Figura 1). O ponto de corte para diagnóstico de IAM é 18,2 ou maior. Esse ponto de corte tem uma sensibilidade de 88,8% e especificidade de 94,7% para diagnóstico de IAMCST. A fórmula também pode ser encontrada em aplicativo e no site do criador (<http://hqmeded-ecg.blogspot.com/p/rules-equations.html>). Essa fórmula **não pode ser usada** se houver qualquer uma das características a seguir:

- Bloqueio de ramo.
- Inversão de onda T de V2 a V6.
- Distorção de QRS terminal em V2 e V3 – ausência de ondas S e J.
- Presença de segmento ST com convexidade para cima.
- Infradesnivelamento > 1 mm de segmento ST em DII, DIII e aVF.
- Infradesnivelamento de segmento ST de V2 a V6.
- Ondas Q patológicas de V2 a V4.

Nas derivações V7, V8 e V9, só é necessário 0,5 mm (parede posterior). Habitualmente, essas derivações não são realizadas, mas são obrigatórias

$$0{,}05 \times QTc - 0{,}151 \times QRS_{V2} - 0{,}268 \times R_{V4} + 1{,}062 \times supraST_{60ms_{V3}} \geq 18{,}2$$

FIGURA 1 Fórmula de quatro variáveis para diagnóstico de infarto agudo do miocárdio (IAM). QTc: valor QT corrigido pela fórmula de Bazett; QRS: valor de amplitude completa do QRS da derivação V2; R: valor da amplitude da onda R da derivação V4; $supraST_{60ms_{V3}}$: supradesnivelamento do ponto 60 ms após o ponto J na derivação V3.

quando houver infradesnivelamento de segmento ST de V1 a V3 ou V4, com ondas T positivas.

Existem situações clínicas e padrões eletrocardiográficos sutis em que não é possível identificar claramente o supradesnivelamento de segmento ST, mas que merecem terapia equivalente.

O infarto agudo do miocárdio relacionado à oclusão da artéria que irriga a parede inferior do ventrículo esquerdo pode se expressar com supradesnivelamento do segmento ST. Em alguns casos, o supradesnivelamento é sutil, podendo até não corresponder ao limiar mínimo de 1 mm exigido em consenso para o diagnóstico, ou então apresentar apenas ondas T hiperagudas. A presença de supradesnivelamento sutil associado à presença de repolarização precoce ou padrão masculino em derivações pré-cordiais pode aumentar a confusão com diagnósticos alternativos, como pericardite, repolarização precoce benigna, aneurisma de ventrículo esquerdo e hipertrófica de ventrículo esquerdo. A fórmula da Figura 1 pode resolver a confusão nesses casos.

O segmento ST em aVL pode ser útil para se fazer o diagnóstico de IAMCST de maneira precoce. Em estudo com 107 pacientes com infarto inferior, 14 pacientes tinham IAMCST menor que 1 mm. Metade deles evoluiu para aumento superior a 1 mm com o tempo. Desses 14, 11 pacientes tinham algum grau de infradesnivelamento de segmento ST em aVL.

Em estudo com 154 pacientes com confirmação angiográfica de infarto inferior – sendo 88% de coronária direita; 11% de circunflexa; 1% de artéria descendente anterior distal e 1% de ramo marginal esquerdo – 100% dos pacientes tinham algum grau de infradesnivelamento de segmento ST na derivação aVL. Frisa-se que o infradesnivelamento pode ser tão mínimo quanto 0,25 mm (Figura 2). Trata-se de sinal muito específico (96%), mas pouco sensível. Isso quer dizer que não ocorre na maioria dos casos, mas quando ocorre é praticamente definitivo. Esse algoritmo não se aplica a pacientes com bloqueio de ramo esquerdo.

Outros padrões equivalentes a IAMCST

Outros ECGs devem ser considerados equivalentes a supradesnivelamento de segmento ST. Nesses ca-

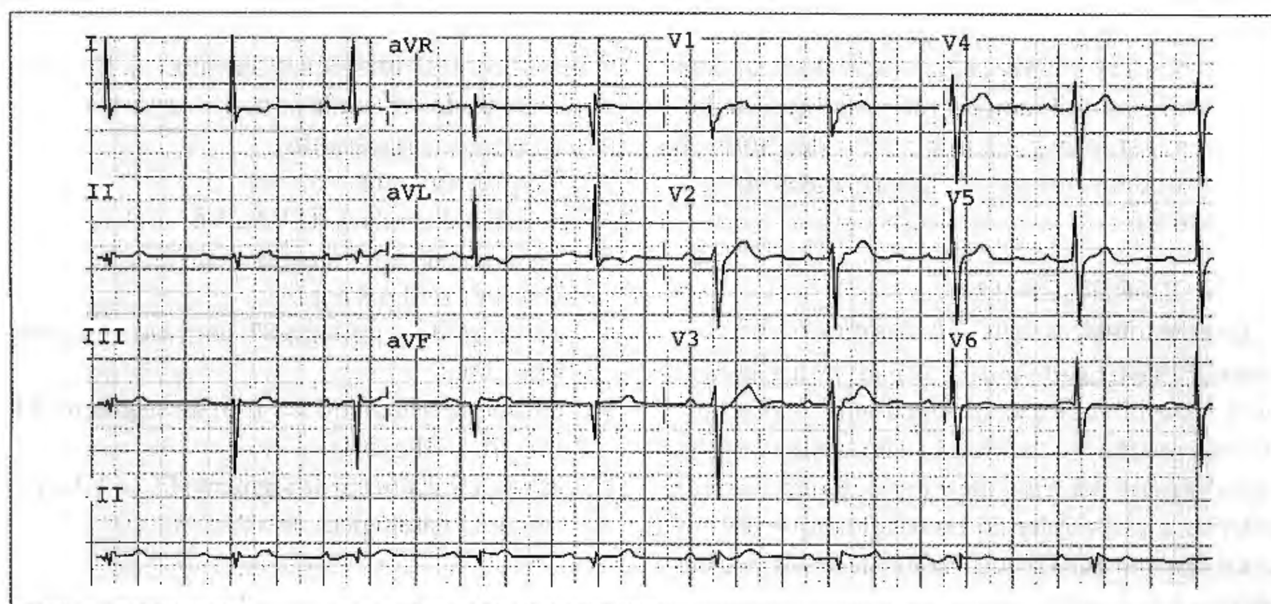


FIGURA 2 Infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento de segmento ST inferior sutil comprovado pelo infradesnivelamento do segmento ST em aVL (vide texto).

sos, a recomendação em consenso europeu indica o cateterismo de emergência e a angioplastia primária, mas não a trombólise.

Os critérios de Sgarbossa se propõem a identificar infarto agudo do miocárdio na presença de bloqueio de ramo esquerdo. A acurácia do escore original era comprometida na sensibilidade (chegando a 20% em alguns estudos de validação). O novo escore, conforme modificado por Smith, foi publicado em 2012 e alterou um critério para ser proporcional à amplitude do QRS (Tabela 2). Para a modificação do escore, foi realizado um estudo com 129 pacientes, que demonstrou uma melhora de sensibilidade de 52% para 100% e reduziu a especificidade apenas de 98% para 86%. Na regra modificada, só é necessário um critério em uma única derivação para ser considerado positivo.

Pacientes que se apresentam com isquemia triarterial grave ou lesão obstrutiva grave de tronco de coronária esquerda podem apresentar um supradesnivelamento de segmento ST da derivação aVR acrescido ou não da derivação V1. Esse padrão também precisa mostrar infradesnivelamento de segmento ST em oito derivações adicionais.

Existem dois padrões associados a lesões críticas como equivalentes a um supradesnivelamento de segmento ST.

O padrão de Wellens é um padrão de reperfusão. O ECG estará possivelmente normal durante a dor, porém, ao ser repetido após a resolução da dor, o padrão de Wellens será encontrado. Acontece em duas fases, que se supõe que sejam sequenciais. No tipo A, são encontradas ondas T bifásicas iniciando-se com a fase positiva. No tipo B, as ondas T se tornam negativas, profundas e simétricas (Figura 3). O significado é de uma lesão grave de artéria descendente anterior, mas não necessariamente aguda.

Já no padrão de De Winter, o significado sempre é uma lesão aguda. Esse padrão apresenta depressão do ponto J maior que 1 mm de V1 a V6, segmento ST com padrão ascendente e ondas T positivas, largas, altas e simétricas. Existem relatos desse padrão eletrocardiográfico evoluindo rapidamente para supradesnivelamento de segmento ST.

TABELA 2 Critérios modificados de Sgarbossa

▪ Elevação de segmento ST em pelo menos 1 mm em derivação com QRS predominante positivo
▪ Depressão de segmento ST em pelo menos 1 mm em derivação com QRS predominante negativo nas derivações V1 a V3
▪ Discordância entre segmento ST e complexo QRS acima de 30%. O segmento ST deve ter desvio mínimo de 1 mm. O cálculo é a razão entre o desvio do segmento ST (seja positivo ou negativo) e o tamanho da onda S, no caso de QRS predominantemente negativo, ou tamanho da onda R, no caso de QRS predominantemente positivo
Os critérios de Sgarbossa também podem ser usados em pacientes com ritmo de marca-passo. Nesse caso, a especificidade é boa, mas a sensibilidade é desconhecida.

Diagnóstico diferencial eletrocardiográfico

Certas condições comuns podem provocar o aparecimento de supradesnivelamento do segmento ST, sem, no entanto, representar infarto agudo do miocárdio (Tabela 3).

Em vista da exiguidade de tempo para o diagnóstico, a identificação é complexa. Na dúvida, deve-se conduzir o caso como IAM, evitando descartar facilmente esse diagnóstico. A seguir, veremos algumas recomendações para auxiliar a identificação. A presença de infradesnivelamento de segmento ST recíproco (ou seja, a presença de supra em outras derivações) no ECG é bastante específica para IAM. A elevação da difusão de segmento ST tende a não ser isquêmica, mas é preciso lembrar que uma artéria descendente anterior do tipo III contorna o ápice e irriga tanto a parede anterior quanto a inferior. Uma isquemia nesse tipo de artéria leva à presença de supradesnivelamento de ST isquêmico em parede anterior e inferior e isso pode ser erroneamente interpretado como pericardite. Pacientes com aneurisma ventricular (presença de ondas Q) podem ter supradesnivelamento de segmento ST persistente. Para diferenciar de um novo episódio isquêmico, pode-se usar uma das regras apresentadas a seguir – regra 1 e regra 2 (Figura 4). Para isso, pelo menos um dos complexos QRS de V1 a V4 deve ser uma onda QS (ou seja, não ter onda R ou no máximo uma onda R menor que 1 mm). O QRS é medido em toda sua amplitude, do pico da onda mais alta até o nadir da onda mais baixa.

Se uma das regras for positiva, trata-se de nova isquemia. Em estudo com 155 pacientes, foi encontrada sensibilidade de 92% e especificidade de 69% para a regra 1 e sensibilidade de 92% e especificidade de 81% para a regra 2.

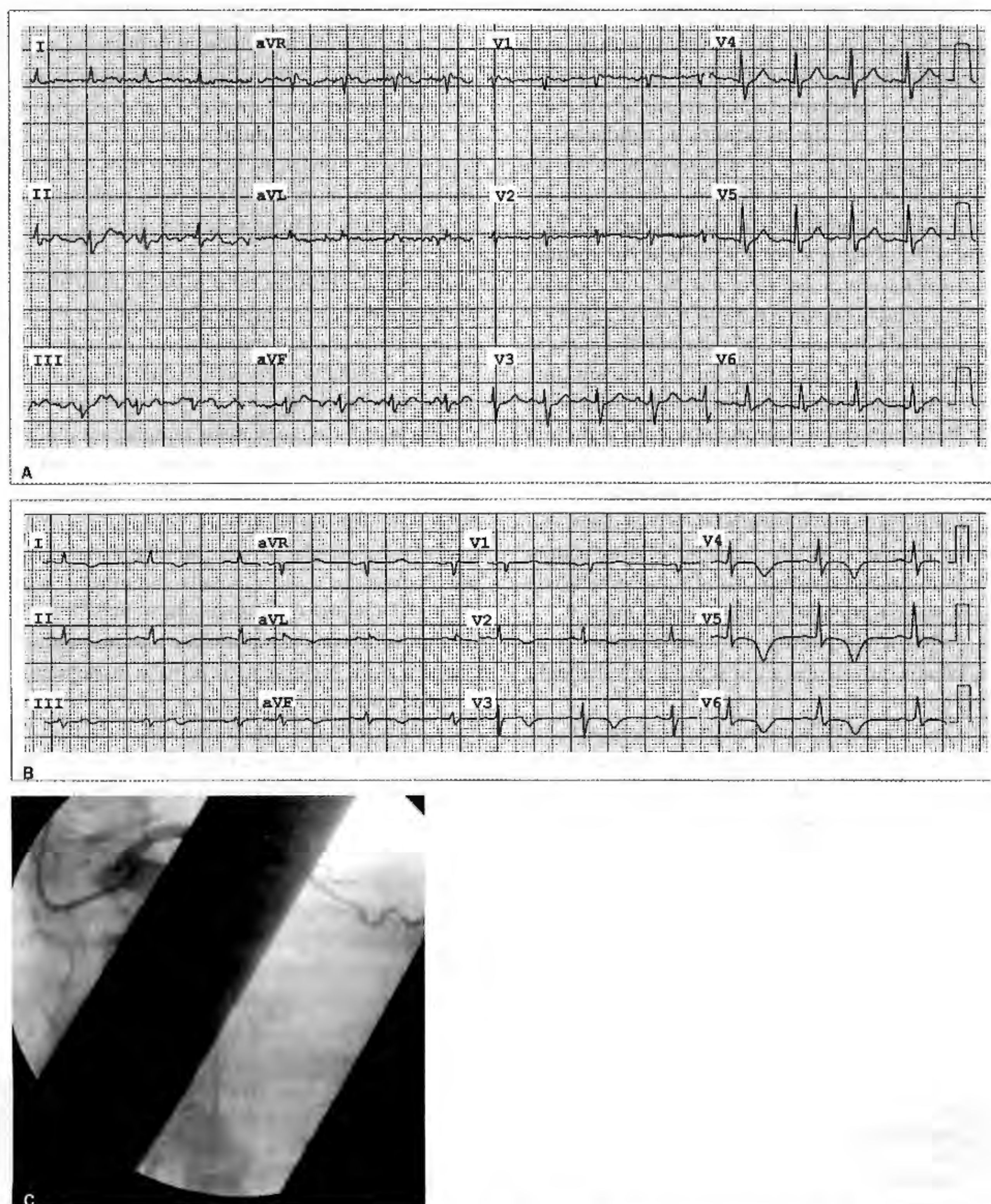


FIGURA 3 Padrão de Wellens. A: Eletrocardiograma (ECG) realizado durante episódio de dor. B: ECG realizado após melhora da dor com nitrato mostrando Wellens tipo B. C: Coronariografia mostrando oclusão de DA.

TABELA 3 Diagnóstico diferencial de supradesnivelamento de segmento ST

■ Vasoespasmo
■ Repolarização precoce
■ Miocardite/pericardite
– Infradesnivelamento de PR
– Supradesnivelamento difuso de ST (em geral)
■ Aneurisma ventricular
– Infarto antigo
■ Sobrecarga de ventrículo esquerdo (alta voltagem)
■ Bloqueio de ramo esquerdo
■ Ritmo de marca-passo
■ Hipercalemia
■ Síndrome de Brugada (ou similares)
■ Hipotermia
■ Pós-cardioversão (*stunning*)
■ Takotsubo
■ Anormalidades intracranianas
■ Sinal do *spiked helmet*
■ Hipercalcemia

Regra 1

$$\frac{\text{(soma das amplitudes das ondas T em V1+V2+V3+V4)}}{\text{(soma das amplitudes do complexo QTS em V1+V2+V3+V4)}} > 0{,}22$$

Regra 2

$$\frac{\text{(amplitude da onda T)}}{\text{(amplitude do complexo QRS)}} \geq 0{,}36 \text{ em V1,V2,V3 ou V4}$$

FIGURA 4 Diferenciação entre novo IAM com supra de ST e supra de ST persistente aneurismático.

Finalmente, no caso da sobrecarga de ventrículo esquerdo (SVE), o Dr. Ehrin Armstrong descreveu em 2012 uma regra para detectar um evento isquêmico agudo em pacientes com SVE. Em 79 pacientes com diagnóstico eletrocardiográfico de SVE*, aplicou-se o algoritmo apresentado na Figura 5 e foi encontrada sensibilidade de 77% e especificidade de 91% para identificação de IAM.

* O diagnóstico de SVE foi estabelecido por um dos critérios abaixo:
- Cornell: RaVL + SV3 > 20 mm em mulheres e > 28 mm em homens.
- Sokolow-Lyon: (RV5 ou RV6) + SV1 > 35 mm.
- RaVL > 11.

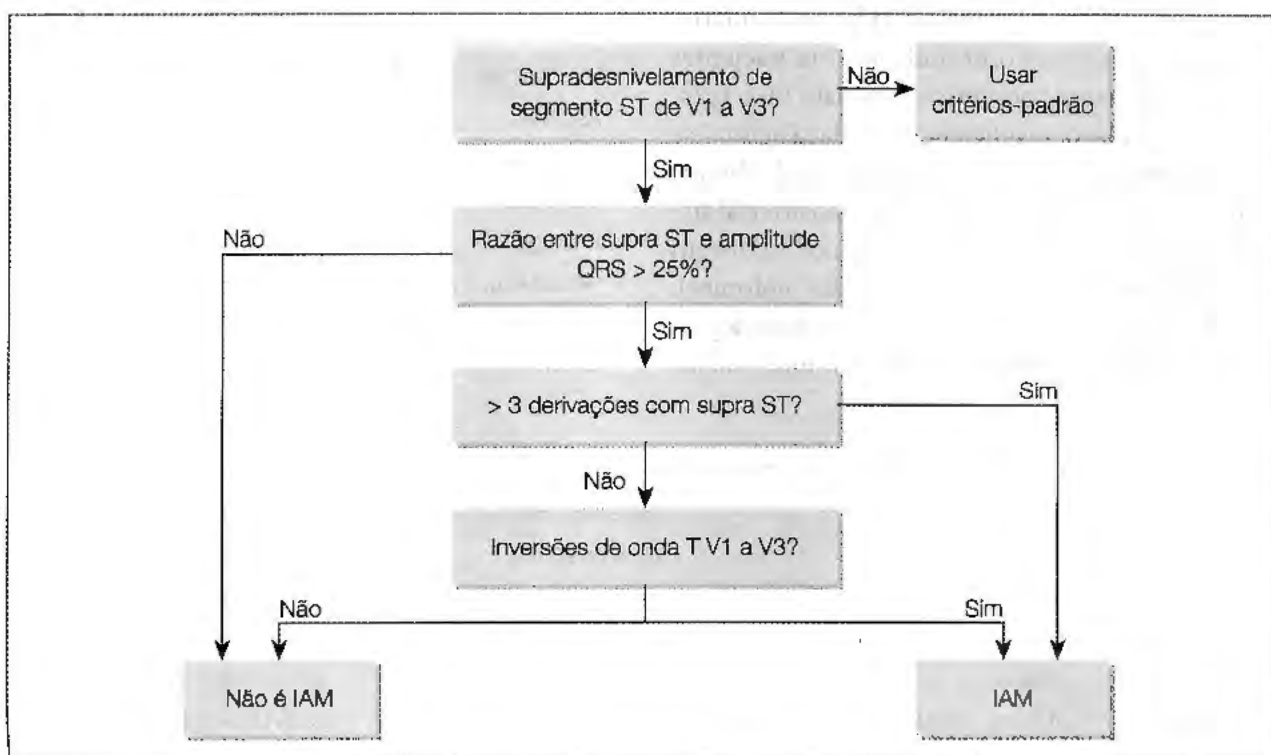


FIGURA 5 Fluxograma para identificação de infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento de segmento ST (IAMCST) em pacientes com sobrecarga de ventrículo esquerdo. A amplitude QRS é medida em toda extensão de onda R e S. O supra ST é medido a partir da linha de base TP.

Calcula-se a razão entre a elevação do segmento ST e a amplitude do complexo QRS (também medido em toda sua extensão). Pacientes com essa razão acima de 25% provavelmente têm IAM com supradesnivelamento de segmento ST. Essa regra tem sensibilidade de 77% e especificidade de 91%.

ABORDAGEM

Uma vez identificado o supradesnivelamento significativo no ECG, conforme a seção anterior, deve-se iniciar as ações para tratamento, independente do resultado de troponina. Deve-se monitorar o paciente, obter acesso venoso, medicá-lo com a dupla antiagregação e avaliar a necessidade de oxigênio suplementar. O controle da dor deve ser obtido com nitrato, morfina e betabloqueador. O nitrato sublingual deve ser oferecido primeiro, progredindo-se para endovenoso se não houver controle. Nitratos não melhoram a sobrevida ou diminuem desfechos cardiovasculares adversos graves, mas são indicados para controle de pressão arterial, insuficiência cardíaca e alívio de sintomas anginosos. O nitrato é contraindicado na presença de infarto de ventrículo direito ou se o paciente fez uso de inibidor seletivo da fosfodiesterase 5 (p. ex., sildenafil ou tadalafil). O oxigênio suplementar é indicado apenas se a saturação estiver abaixo de 90%. Betabloqueadores por via oral são indicados nas primeiras 24 horas do infarto. O betabloqueador é contraindicado em pacientes com doença arterial periférica, intervalo PR > 0,24, bloqueio cardíaco, insuficiência cardíaca aguda (se não fazia uso prévio), baixo débito e risco de choque cardiogênico (idade > 70 anos, pressão arterial sistêmica < 120 mmHg, frequência cardíaca > 110 bpm ou < 60 bpm e duração prolongada dos sintomas). Para pacientes com broncoespasmo ou doença pulmonar obstrutiva crônica, deve-se usar um betabloqueador β1 seletivo, como atenolol, metoprolol, bisoprolol ou nebivolol.

A indicação de reperfusão é dor sugestiva de IAM (ou equivalente anginoso), com duração acima de 20 minutos e abaixo de 12 horas, e não responsiva a nitrato sublingual com critérios eletrocardiográficos discutidos na seção anterior. Cada 30 minutos de atraso de reperfusão aumentam em 7,5% o risco de morte em 1 ano.

A dose de aspirina é de 300 mg e deve ser oferecida a todos os pacientes, exceto aos alérgicos. O segundo antiagregante depende do método que será utilizado para reperfusão primária.

A angioplastia primária é mais eficiente na reperfusão, tem melhor resultado e apresenta menor risco de reinfarto ou isquemia residual em comparação à terapia fibrinolítica. Se o local onde o paciente estiver sendo atendido não for um centro com recurso de angioplastia primária, a decisão entre transferi-lo para um ou optar pela fibrinólise depende do tempo de transferência. Se o tempo entre a chegada à porta do primeiro serviço de saúde e o momento do balão no centro com hemodinâmica for menor que 120 minutos, é indicada a transferência. Caso contrário, a estratégia fibrinolítica local está

TABELA 5 Antiagregantes usados no infarto agudo do miocárdio

Medicação	Dose inicial	Manutenção
Aspirina	300 mg	100 mg/d
Clopidogrel	600 mg*	75 mg/d
Ticagrelor	180 mg	90 mg 2 x/dia
Prasugrel	60 mg	10 mg/d

* Paciente que vai para coronariografia em menos de seis horas recebe 600 mg. Se não for para coronariografia ou for após seis horas, recebe 300 mg. Para outros detalhes, consultar o texto.

TABELA 4 Posologia e apresentação dos betabloqueadores

Droga	Nome comercial®	Apresentação	Posologia**
Propranolol	Inderal	10, 40 e 80 mg	20-320 mg (2-3 x/dia)
Atenolol	Atenol	25, 50 e 100 mg	25-200 mg (1-2 x/dia)
Metoprolol	Seloken, Lopressor, Selozok*	100 mg (25, 50 e 100 mg)	50-200 mg (1-2 x/dia)
Bisoprolol	Concor	1,25/2,5/ 5/10 mg	2,5-10 mg (1 x/dia)
Carvedilol	Coreg, Divelol, Cardilol, Dilatrend	3,125/6,25/12,5/25 mg	12,5-100 mg (2 x/dia)
Pindolol	Visken	5 e 10 mg	5-60 mg (2 x/dia)

* Seloken® e Lopressor® – tartarato de metoprolol (comprimidos da 100 mg); Seloken Duriles® (comprimidos de 200 mg); Selozok® – succinato de metoprolol (comprimidos de 25, 50 e 100 mg).
** Dose diária (número de tomadas diárias).

indicada, a menos que haja contraindicação (Tabela 6). Após o fibrinolítico, o paciente deve ser submetido a cineangiocoronariografia em 2 a 24 horas. O fibrinolítico tem melhores resultados quando o paciente se apresenta com menos de 2 a 3 horas do início dos sintomas, apresenta risco de morte leve a moderado (TIMI-STEMI de 0 a 4) e quando há grande área de miocárdio sob risco, ausência de onda Q e ausência de dúvida em relação ao diagnóstico.

Fibrinolítico

No caso de reperfusão por fibrinolítico, estão indicados clopidogrel ou ticagrelor. O estudo TREAT, publicado em março de 2018 com 3.799 pacientes, coordenado pelo Dr. Otavio Berwanger (HCor, São Paulo/SP), randomizou o clopidogrel *vs.* o ticagrelor em pacientes submetidos a terapia fibrinolítica e mostrou que o ticagrelor não foi inferior ao clopidogrel. Ocorreu sangramento importante em 0,73% dos pacientes no grupo ticagrelor, comparado a 0,69% no grupo clopidogrel. Eventos adversos graves ocorrem em 4,0% no grupo ticagrelor, comparados a 4,3% no grupo clopidogrel.

Por um lado, a enoxaparina (ou heparina não fracionada) não deve ser realizada nas primeiras 24 horas nos pacientes que receberam estreptoquinase. Por outro lado, nos pacientes que receberam alteplase, *bolus* de 30 mg de enoxaparina deve ser feito de forma endovenosa nos pacientes com menos de 75 anos, seguido de 1 mg/kg 15 minutos depois e a cada 12 horas. Os pacientes com mais de 75 anos não devem receber o *bolus* EV e a dose é de 0,75 mg/kg a cada 12 horas. Nos pacientes com *clearance* de creatinina entre 15-30 mL/min/1,73 m^2, a dose é de 1 mg/kg a cada 24 horas.

O alvo para início do fibrinolítico é de 10 minutos após entrada do paciente no serviço.

A dose de estreptoquinase é de 1.500.000 U infundidos em 1 hora. O paciente deve ser monitorado de perto e o médico deve permanecer a seu lado durante a infusão. No caso de hipotensão grave, pode-se tentar diminuir o ritmo de infusão e até suspendê-la temporariamente.

A dose de alteplase para pacientes acima de 65 kg é de 15 mg em *bolus*, 50 mg em 30 minutos e 35 mg em 1 hora. Para pacientes com menos de 65 kg, a dose é 15 mg em *bolus*, 0,75 mg/kg em 30 minutos e 0,5 mg/kg em 60 minutos.

A dose da tenecteplase é toda em *bolus*, de acordo com peso e idade. Para pacientes com menos de 60 kg, a dose é de 30 mg; para aqueles entre 60 e 70 kg, a dose é de 35 mg; para aqueles entre 70 e 80 kg, a dose é de 40 mg; para aqueles entre 80 e 90 kg, a dose é de 45 mg; finalmente, para aqueles acima de 90 kg, a dose é de 50 mg. Pacientes com mais de 75 anos devem receber a metade da dose.

TABELA 6 Contraindicações aos fibrinolíticos

Contraindicações absolutas	Contraindicações relativas
Qualquer sangramento intracraniano prévio	História de AVC isquêmico > 3 meses ou doenças intracranianas não listadas nas contraindicações absolutas
AVC isquêmico nos últimos 3 meses (exceto se nas últimas 4,5 horas)	Gravidez
Neoplasia no SNC ou lesão vascular	Uso atual de antagonistas da vitamina K: quanto maior o INR, maior o risco de sangramento
Trauma significante na cabeça ou rosto nos últimos 3 meses	Sangramento interno recente < 2 a 4 semanas
Sangramento ativo ou diátese hemorrágica (exceto menstruação)	Ressuscitação cardiopulmonar traumática e prolongada ou cirurgia de grande porte < 3 semanas
Dissecção aguda de aorta	Hipertensão arterial não controlada (pressão arterial sistólica > 180 mmHg ou diastólica > 100 mmHg)
	História de hipertensão arterial crônica importante e não controlada
	Úlcera péptica ativa
	Exposição prévia a estreptoquinase (somente para estreptoquinase)

AVC: acidente vascular cerebral; SNC: sistema nervoso central.

Critério de reperfusão

Os critérios de reperfusão usados atualmente são a resolução do supradesnivelamento do segmento ST, a estabilidade hemodinâmica e elétrica e a resolução da dor. Pode-se utilizar a soma de todos os supra de cada derivação no ECG antes e depois (60 a 90 minutos após o fibrinolítico) ou a derivação com maior supra de ST antes e comparar com a de depois.

É considerada de sucesso a redução em pelo menos 50% do supra de ST. Nos casos de falha de

reperfusão, seja por não resolução do supra, piora da isquemia ou por instabilidade hemodinâmica e elétrica, a angioplastia de resgate está indicada. A angioplastia primária também pode ser indicada nos casos de isquemia recorrente ou evidência de reoclusão após fibrinólise com sucesso.

Outros fenômenos de reperfusão, como ritmo idioventricular e pico precoce de enzima, não são usados para indicar angioplastia de resgate.

Nos casos de reperfusão com sucesso, a angiografia coronariana está indicada após 2 a 24 horas do fibrinolítico.

Angioplastia primária

No caso de angioplastia primária, estão indicados o prasugrel (60 mg em *bolus* e 10 mg uma vez ao dia de manutenção*) ou ticagrelor (180 mg em *bolus* e 90 mg de 12/12 horas de manutenção). O clopidogrel (600 mg em *bolus* e 75 mg uma vez ao dia de manutenção) deve ser utilizado na falta desses dois medicamentos. Ainda na angioplastia primária, a heparina não fracionada ou de baixo peso molecular não deve ser realizada antes da punção do acesso arterial pelo hemodinamicista.

Para pacientes que se apresentam além de 12 horas do início do quadro, a indicação de angioplastia primária é classe I e nível de evidência C, se o paciente ainda estiver sintomático e apresentar instabilidade hemodinâmica ou elétrica. Se o paciente estiver assintomático e se apresentar após 12 horas, mas até 48 horas, a indicação de angioplastia primária é classe IIa, nível de evidência B. Após 48 horas no paciente assintomático, a angioplastia primária é contraindicada.

Na estratégia da angioplastia primária, deve ser tratada apenas a coronária relacionada ao infarto (exceto nos pacientes chocados, nesse caso, deve-se considerar o tratamento de todas as lesões graves). O implante de endopróteses farmacológicas (*stent*) é recomendado em detrimento da endoprotése metálica. O acesso radial é recomendado em detrimento do acesso femoral quando o operador é experiente no acesso radial.

Inibidores de glicoproteína IIb/IIIa poderão ser indicados na sala de cateterismo em casos de trombose intracoronariana importante.

* O prasugrel está contraindicado em pacientes com AVC prévio, acima de 75 anos ou com peso abaixo de 60 kg.

TRATAMENTO ADJUVANTE

Inibidor da enzima conversora de angiotensina está indicado assim que possível para pacientes com redução de fração de ejeção, hipertensos e diabéticos. Se não foi iniciado na entrada e não houver contraindicação, deve-se prescrever um betabloqueador. Em pacientes com fração de ejeção de ventrículo esquerdo abaixo de 40% e diabéticos ou com insuficiência cardíaca, há ainda a indicação da espironolactona. Estatina em dose alta deve ser iniciada o mais precoce possível, de preferência antes de enviar ao serviço de hemodinâmica. Para diminuir o risco de sangramento, deve-se considerar um protetor gástrico. É importante manter o tratamento de diabetes, estimular cessar o tabagismo e programar a reabilitação.

CHOQUE CARDIOGÊNICO

O choque cardiogênico ocorre em 6-7% dos IAM. A classificação de Killip estratifica o risco de óbito desses pacientes (Tabela 7), para os quais se deve considerar a revascularização completa. A angioplastia primária deve ser considerada em até 48 horas do início do quadro e, muitas vezes, necessitará de balão intra-aórtico (BIA) ou outro suporte mecânico para o ventrículo esquerdo. A evidência para o uso do BIA é melhor no paciente que recebeu fibrinolítico que naquele que foi submetido a angioplastia primária. Atualmente, a recomendação é classe IIa para o consenso americano e classe IIb para o consenso europeu. No caso europeu, a indicação não é de rotina, mas apenas nos pacientes com complicações mecânicas (vide próxima seção) e como uma ponte para cirurgia.

COMPLICAÇÕES MECÂNICAS

Em casos em que a reperfusão é tardia ou sem sucesso ou o paciente se apresenta tardiamente, a possibilidade de complicações mecânicas é maior. A Tabela 8 apresenta as complicações mecânicas possíveis. Tais complicações são raras, mas são dramáticas e poten-

TABELA 7 Classificação de Killip

Parâmetros	Classe	Risco de óbito (%)
Sem sinais de IC	I	2-3
IC discreta (estertores em bases e B3)	II	8-10
Edema agudo de pulmão	III	20-25
Choque cardiogênico	IV	45-70

IC: insuficiência cardíaca; B3: terceira bulha.

TABELA 8 Complicações mecânicas após o infarto agudo do miocárdio (IAM)

	Precoces			Tardias	
	Ruptura de septo interventricular	Ruptura de parede livre	Insuficiência mitral	Fibrose extensa	Pseudoaneurisma (ruptura contida)
Incidência	1-2%	2-6%	1-2%	1%	0,2-0,3% após IAM
Tempo	3-5 dias	3-6 dias	3-5 dias	5-90 dias	7-30 dias
Exame físico	Sopro (90%)	TJ, AESP	Sopro (50%)	Compatível com IC	Sopro (95%)
Frêmito	Comum	Não	Raro	Não	Não
Eco	*Shunt*	Derrame pericárdico	Insuficiência mitral	Redução de FE Aneurisma de VE	Assemelha-se a anaurisma, com colo mais fino Mais comum em parede posterior e lateral
Swan-Ganz	Aumento de oxigenação	Equalização de pressões diastólicas	Onda c-v no capilar pulmonar	Elevação de PD2VE e pressão capilar	Pode estar normal

AESP: atividade elétrica sem pulso; TJ: turgência jugular; IAM: infarto agudo do miocárdio; IC: insuficiência cardíaca; FE: fração de ejeção; VE: ventrículo esquerdo; PD2VE: pressão diastólica final de ventrículo esquerdo.

cialmente letais. A sobrevivência é ruim e o manejo envolve identificação pronta da complicação e cirurgia cardíaca, muitas vezes de emergência.

A apresentação das complicações precoces é bimodal, com a maioria delas ocorrendo nas primeiras 24 horas e o restante na primeira semana. Sopro novo, em maquinaria, é uma pista. Com a suspeita, deve ser solicitada ecocardiografia de emergência para confirmação diagnóstica. Pacientes com complicações mecânicas podem desenvolver choque cardiogênico rapidamente, portanto, se houver indício de instabilidade hemodinâmica, deve-se considerar a colocação de BIA. No colapso circulatório, o ECMO pode ser uma opção.

A identificação de complicação mecânica indica internação em unidade de terapia intensiva (UTI) e avaliação da cirurgia cardíaca. O prognóstico com terapia medicamentosa isolada é muito ruim; mas a cirurgia cardíaca de emergência também tem alta mortalidade. Se as condições clínicas permitirem cirurgia tardia, os resultados cirúrgicos são melhores.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al.; 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2018;39(2):119-77.
2. O'Gara PT, Kushnar FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2013;127:1-64.
3. Smith SW, Dodd KW, Henry TD, Dvorak DM, Pearce LA. Diagnosis of ST elevation myocardial infarction in the presence of left bundle branch block using the ST elevation to S-wave ratio in a modified Sgarbossa rule. Annals of Emergency Medicine. 2012;60:766-76.
4. Piegas LS, Timerman A, Feitosa GS, Nicolau JC, Mattos LAP, Andrade MD, et al. V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST. Arq Bras Cardiol. 2015;105(2):1-105.

35

Fibrilação atrial

Julio Flávio Meirelles Marchini
Rodrigo Antonio Brandão Neto

Pontos importantes

- A fibrilação atrial (FA) é a arritmia mais comum no departamento de emergência. Muitas vezes é secundária à causa que motivou a vinda do paciente, mas quase sempre gera necessidade de exames e medidas terapêuticas dirigidos à arritmia.
- A contribuição da sístole atrial à fração de ejeção (FE) em condições normais não é tão importante, mas no típico paciente levado à sala de emergência, sua perda pode provocar insuficiência cardíaca.
- Sinais e sintomas de alarme incluem sintomas graves como instabilidade hemodinâmica, isquemia ou evidência de pré-excitação.
- A FA tem associação com hipertensão arterial, doença valvar, insuficiência cardíaca, miocardiopatia hipertrófica, cardiopatia congênita e tromboembolismo venoso. Pode ainda ser associada com cirurgia cardíaca, infecção, infarto agudo do miocárdio (IAM), álcool, tireotoxicose, pericardite, embolia pulmonar, uso de álcool ou outra patologia pulmonar aguda.
- O diagnóstico eletrocardiográfico tem dois sinais principais, que são os complexos QRS espaçados de forma irregular (intervalos aleatórios) e a ausência de onda p.
- Cardioversão de emergência deve ser feita na isquemia coronariana, descompensação de insuficiência cardíaca (IC) com edema agudo de pulmão ou hipoperfusão tecidual.
- As estratégias de controle de ritmo e frequência têm eficácia semelhante.
- Opções para controle da frequência cardíaca incluem betabloqueadores e bloqueadores de canais de cálcio. Em pacientes com disfunção cardíaca grave, deve-se considerar amiodarona e digoxina.
- Opções para controle de ritmo devem avaliar se o paciente tem instabilidade ou disfunção cardíaca. No caso de instabilidade, a opção é a cardioversão elétrica. Se houver doença estrutural cardíaca, consideramos o uso de amiodarona. Em pacientes sem doença estrutural, a propafenona por via oral é uma ótima opção.
- Decisões sobre a anticoagulação se baseiam no tempo de instalação da FA (menor ou maior que 48 horas) e em escores de risco como o CHADS-VASc.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

A fibrilação atrial (FA) é o distúrbio do ritmo cardíaco sustentado mais comum, além de ser a arritmia mais presente no departamento de emergência (DE). Por conta do envelhecimento da população e de uma melhor sobrevida de distúrbios como o infarto agudo do miocárdio, prediz-se que a prevalência será maior ainda. A contribuição da sístole atrial à fração de ejeção (FE) em condições normais não é tão importante, mas no paciente que necessita de sala de emergência sua perda pode ser o suficiente para desencadear uma insuficiência cardíaca. Sinais e sintomas de alarme iucluem sintomas graves como instabilidade hemodinâmica, isquemia ou evidência de pré-excitação.

O risco para o desenvolvimento de fibrilação atrial durante a vida é de cerca de 25% em homens e mulheres com 40 anos ou mais. A presença de FA aumenta de forma independente o risco de mortalidade e morbidade por acidente vascular cerebral, bem como tromboembolismo, insuficiência cardíaca congestiva e redução da qualidade de vida, resultando em um alto custo para o tratamento e manejo.

No Reino Unido, os resultados do estudo SAFE mostraram uma prevalência de FA de 0,7 a 2% em pacientes com 65 anos ou mais, com um aumento da prevalência em homens e naqueles com 75 anos ou mais. Dados norte-americanos mostram prevalência de 1% de FA em adultos com 70% dos casos

que ocorrem em idosos com eletrocardiograma (ECG) detectando a arritmia em 3% dos pacientes assintomáticos acima de 75 anos de idade.

A FA está presente em 3-6% das internações médicas agudas. Nesses pacientes, as comorbidades mais comuns no DE são doença arterial coronariana e insuficiência cardíaca congestiva, enquanto em pacientes ambulatoriais a hipertensão arterial é mais comum.

Muitos pacientes são assintomáticos (fibrilação atrial silenciosa) e uma apresentação com uma complicação associada com FA (p. ex., acidente vascular cerebral [AVC]) pode ser a primeira manifestação da arritmia. Mesmo em pacientes com AVC agudo, monitorização eletrocardiográfica detecta a arritmia em 5% dos casos. Estratégias de rastreamento sistemático para FA não costumam ser eficazes e o diagnóstico com maior frequência ocorre em visitas regulares ao médico da família. Relógios inteligentes (*smart watches*) com detecção contínua de ECG detectam fibrilação atrial e *flutter* com razoável confiabilidade. Não se conhece ainda a relevância clínica, mas é provável que haja procura do DE por alertas gerados nesses aparelhos. Nesse caso, cada situação deve ser avaliada da melhor forma conforme conhecimento atual com cálculo do risco por CHA2DS2-VASC para se determinar a conduta.

ETIOLOGIA, FISIOPATOLOGIA E FATORES DE RISCO

A FA geralmente coexiste com fatores de risco cardiovascular, que, por sua vez, aumentam o risco de complicações associadas com a arritmia. Fatores predisponentes comuns para FA incluem fatores não cardiovasculares como infecção, e fatores cardiovasculares como hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, doença cardíaca valvular, diabetes melito e doença vascular. Os dados do estudo *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) mostraram que 5% dos novos casos de fibrilação atrial podem ser atribuídos a fatores de risco cardiovasculares comuns, incluindo hipertensão, obesidade, diabetes melito e tabagismo.

Embora os mecanismos precisos que contribuem para o desenvolvimento da FA não sejam claros, vários fatores são prováveis, incluindo ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, a carga hemodinâmica e mudanças estruturais nos átrios, gatilhos focais iniciando fibrilação atrial paroxística e fibrose atrial por reentrada atrial persistente. O distúrbio também pode ser desencadeado pela ativação atrial rápida associada a outras taquicardias supraventriculares, como taquicardia atrial ou *flutter* atrial, taquicardia de reentrada nodal atrioventricular ou síndrome de Wolff-Parkinson-White. A manutenção da FA tende a perpetuar esse ritmo ("FA gera FA").

O estudo de Framingham desenvolveu um escore de risco para o desenvolvimento de fibrilação atrial, que incorporou a presença de idade, sexo, índice de massa corporal, pressão arterial sistólica, o tratamento para a hipertensão, o intervalo PR, sopro cardíaco clinicamente significativo e insuficiência cardíaca congestiva. Infelizmente esse escore é complexo e difícil de utilizar à beira do leito. A incorporação adicional de medidas ecocardiográficas apenas ligeiramente melhorou a capacidade preditiva desse escore de risco. Fatores genéticos também são importantes para o desenvolvimento da arritmia. O consumo de álcool excessivo ("*binge drinking*") em uma única ocasião pode engatilhar um episódio de FA ("*holiday heart syndrome*"). Já em relação ao consumo de cafeína, mesmo em altas doses, existem poucas evidências de associação com FA. A Tabela 1 resume as condições associadas ao aumento do risco de fibrilação atrial.

CLASSIFICAÇÃO

A FA pode ser dividida conforme seus padrões ou tipo clínico. Clinicamente, a FA pode ser associada a valvopatia ou não, relacionada a cirurgia cardiotorácica e associada ou não a doença estrutural cardíaca. A Tabela 2 resume os padrões de FA.

ACHADOS CLÍNICOS

Em até 90% dos episódios de FA, os pacientes podem não apresentar quaisquer sintomas. O principal sintoma são as palpitações taquicárdicas. Pode ocorrer uma grande variedade de outros sintomas, incluindo dispneia, fadiga, tontura, angina ou sintomas de descompensação de insuficiência cardíaca (IC). A FA aguda pode ser associada com instabilidade hemodinâmica se a resposta ventricular for muito rápida. Os pacientes podem apresentar-se com quadro de síncope ou pré-síncope.

Os sintomas podem ser relacionados aos fatores precipitantes. Assim, pacientes com FA podem ter sintomas exacerbados por um quadro infeccioso

TABELA 1 Condições clínicas associadas com fibrilação atrial

Condição	Risco associado
Predisposição genética	Depende da variante genética, ancestrais europeus de maior risco
Idade	Pacientes com mais de 70 anos com risco 7,4 vezes maior que pacientes entre 50 e 59 anos de idade
Hipertensão	Aumenta risco em 1,4 vez
Insuficiência cardíaca	Aumento de risco em 1,5 a 5,5 vezes
Valvopatia	Aumento de risco em 2 a 3,5 vezes
Síndrome coronariana aguda	Aumenta risco em 1,5 vez
Doença tireoidiana	Hipertireoidismo aumenta risco em 1,4 a 1,5 vez. Pequeno aumento de risco no hipotireoidismo
Obesidade	Aumenta risco em 1,4 vez
Diabetes melito	Aumento de risco em 1,3 vez
DPOC	Se VEF1 < 60%, o risco aumenta em 2,5 vezes
Etilismo	Bebedores pesados com risco 1,4 vez maior
Atividade física vigorosa	Se atividade física vigorosa com frequência, o risco aumenta em 1,2 vez. Se atividade física menor, o risco é neutro
Apneia obstrutiva do sono	Aumento do risco em 2,2 vezes
Aumento de átrio esquerdo	Aumento de risco em 1,39 vez a cada 5 mm de aumento
Tabagismo	Aumento de risco em 2 vezes em tabagistas importantes
Insuficiência renal crônica	Aumento de risco em 3,5 vezes se estádio 4 ou 5

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; VEF1: volume pulmonar expiratório forçado no primeiro segundo.

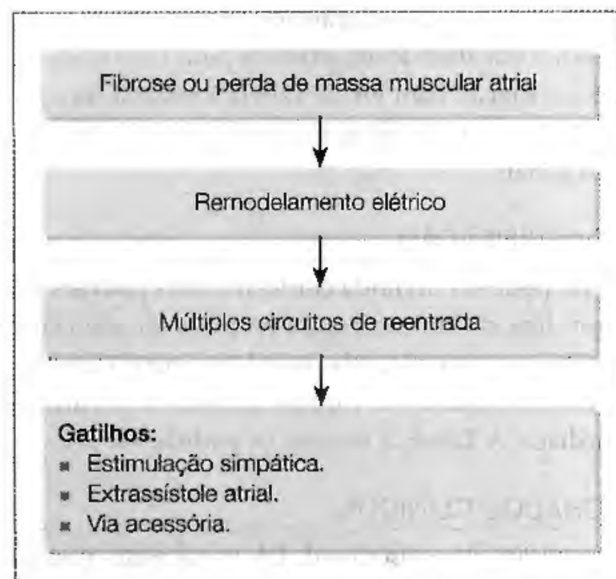


FIGURA 1 Fisiopatologia da fibrilação atrial.

TABELA 2 Padrões de fibrilação atrial (FA)

Padrão	Definição
FA em primeiro diagnóstico	FA diagnosticada pela primeira vez
FA paroxística	Costuma se resolver espontaneamente em 48 horas. Alguns episódios podem durar até 7 dias. Pode ou não ser recorrente
FA persistente	Duração maior que 7 dias, incluindo episódios que tiveram que receber cardioversão elétrica ou química
FA persistente crônica	FA por período > 1 ano, ou FA em que foi decidido por estratégia de controle de ritmo, com recorrência
FA permanente	FA por decisão do paciente ou médico do paciente de não ser realizada tentativa de controle de ritmo

como sepse, precipitando uma resposta ventricular rápida e sintomas de hipotensão e colapso cardiovascular. Nessas circunstâncias, o tratamento adequado é o manejo das situações precipitantes e não o controle de ritmo ou frequência da FA.

EXAMES COMPLEMENTARES

Para o diagnóstico de FA é absolutamente necessário o ECG.

Eletrocardiograma (ECG)

Existem dois sinais principais para definição de um ritmo de FA:

- Complexos QRS espaçados de forma irregular (intervalos aleatórios).
- Ausência de onda p.

A linha de base da fibrilação atrial pode apresentar ondas f, que são pequenos potenciais elétri-

cos gerados aleatoriamente pelos átrios. Essas ondas f podem ser muito finas e indistinguíveis de uma linha reta, ou podem ser grosseiras, simulando ondas de *flutter* atrial ou de taquicardia paroxística atrial. A diferença é que na fibrilação atrial as ondas são de formato aleatório sem enlace entre a onda f e o disparo do complexo QRS. No *flutter* e na taquicardia paroxística atrial, a atividade elétrica atrial é regular e existe um enlace AV que pode conduzir 2:1 ou 3:2 ou 3:1 etc. ou ainda de forma variável, mas não aleatória.

Na FA persistente, a presença da doença é normalmente evidente em um ECG de 12 derivações. O holter pode ser usado em pacientes com fibrilação atrial paroxística, mas um gravador de ciclo de eventos automático pode ser necessário em pacientes com paroxismos infrequentes. Um eletrocardiograma de 12 derivações também pode indicar a presença de pré-excitação na síndrome de Wolff-Parkinson-White (um intervalo PR curto ou onda delta).

Outros exames

A fibrilação atrial comumente é associada com muitas outras comorbidades cardíacas e não cardíacas. A exclusão de outros fatores relevantes e dependentes de história clínica e exame de doenças associadas, como doenças da tireoide (p. ex., por meio de testes bioquímicos), doença cardíaca estrutural (p. ex., com a ecocardiografia) e patologia intratorácica (p. ex., por radiografia), é importante. Desse modo, na avaliação inicial é fundamental:

- História e exame físico incluindo tempo e quando apareceu a FA, duração, gravidade, presença de sintomas, fatores precipitantes e doenças associadas. Deve-se determinar o tempo de instalação da FA, sobretudo se < 48 horas, pois essa relação temporal é associada com mudanças no manejo.
- ECG: já discutido.
- Ecocardiograma: pode avaliar tamanho do átrio esquerdo, função ventricular e presença de trombos. Pode verificar ainda presença de valvopatias; na ausência de trombos intracavitários, pode-se considerar a cardioversão elétrica. Para avaliação de trombos cardíacos idealmente deve-se realizar ecocardiograma transesofágico. O exame não é obrigatório na sala de emergência e pode ser eventualmente realizado ambulatorialmente.

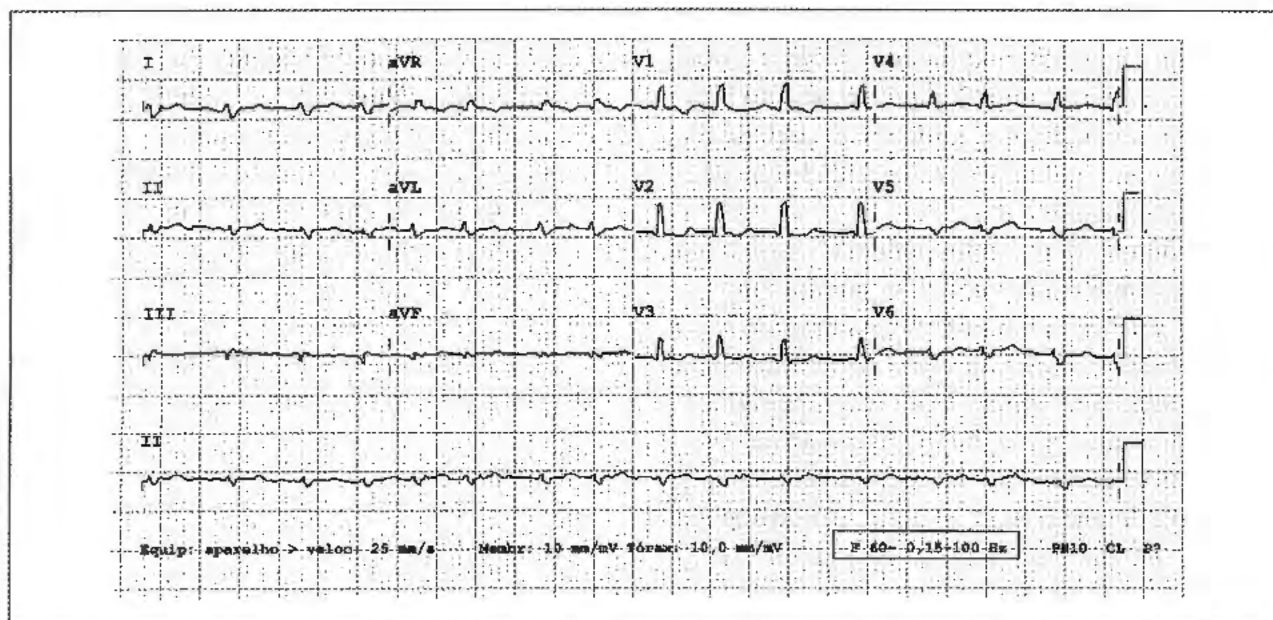


FIGURA 2 Exemplo de fibrilação atrial. Não há atividade elétrica compatível com ativação atrial visível. Os complexos QRS estão distribuídos aleatoriamente, com intervalos menores ou maiores ao acaso. A frequência cardíaca é de 95 bpm. Neste eletrocardiograma (ECG) também pode ser visibilizado bloqueio de ramo direito (complexo QRS de 160 ms com morfologia de rsR' em V1 e morfologia de rS em V6), sobrecarga de ventrículo direito (SVD) (R > S em V1, desvio de eixo extremo) e baixa voltagem, que pode ser sinal de doença infiltrativa cardíaca ou presença de algo que bloqueia o sinal, como derrame pericárdico/pleural, obesidade ou ar (doença pulmonar obstrutiva crônica – DPOC). Um desses diagnósticos pode inclusive explicar por que a amplitude do complexo QRS em V1 não é maior que 15 mm, conforme esperado na SVD.

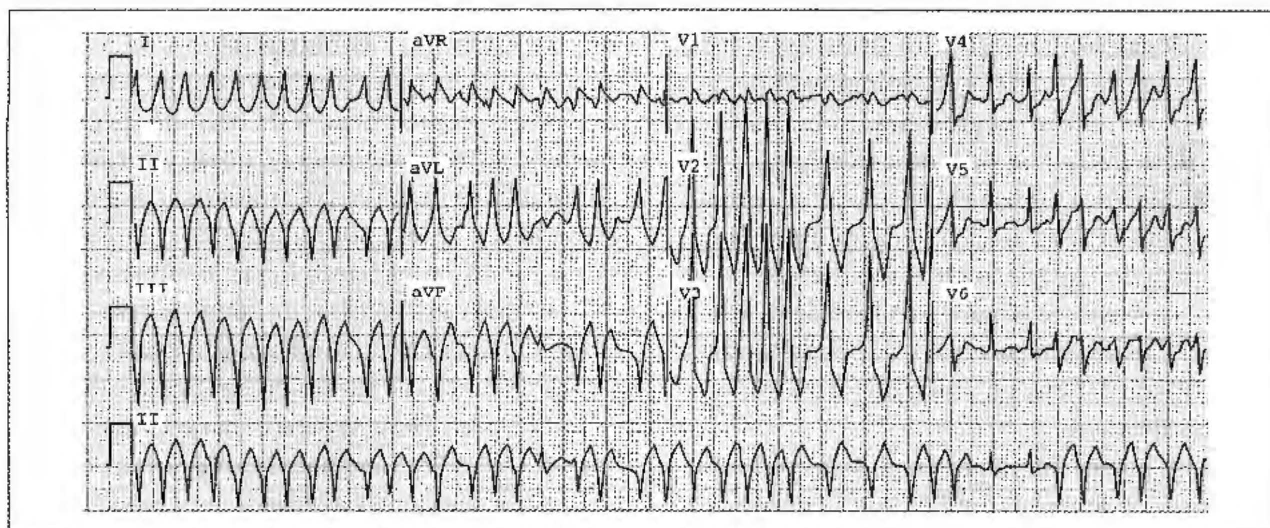


FIGURA 3 Fibrilação atrial em associação a síndrome de Wolff-Parkinson-White. Pode-se verificar que o paciente apresenta R-R irregular com períodos de resposta ventricular rápida e QRS alargado e aberrante.

- Radiografia de tórax: avaliar se há edema pulmonar, infecção pulmonar associada e outros achados.
- Hemograma completo: pode avaliar a presença de anemia e infecção, que são potenciais fatores precipitantes.
- Função tireoidiana: em particular a dosagem de TSH. Indica-se sobretudo em pacientes com sinais ou sintomas de hipertireoidismo como agitação e sudorese, mas pode ocorrer alteração mesmo em pacientes sem sintomas óbvios de hipertireoidismo. O hipotireoidismo também é associado com aumento do risco de FA, embora em muito menor intensidade que o hipertireoidismo.
- Troponinas: os pacientes podem ter associação de isquemia miocárdica; desse modo, é importante verificar a sua presença, sobretudo se os pacientes tiverem sintomas de insuficiência coronariana. A troponina ultrassensível está alterada na maior parte dos pacientes; assim, realizar curva de troponina nesses pacientes, repetindo a dosagem em 1 a 3 horas, é fundamental para verificar a presença de doença coronariana associada. Ressalta-se que uma síndrome coronariana aguda raramente se apresenta de forma isolada como uma FA.
- BNP: indicada particularmente se os pacientes apresentam sintomas de IC; tem implicação prognóstica.
- Eletrólitos: no pronto-socorro é importante verificar alterações eletrolíticas, pois elas, sobretudo alterações de potássio, podem predispor ao aparecimento de arritmias, em particular a FA. Assim, a dosagem de sódio e potássio é obrigatória. Outros eletrólitos, como cálcio, fósforo e magnésio, dependem das circunstâncias clínicas.
- Função renal: é importante para verificar as consequências da FA, como baixo débito cardíaco, levando a disfunção renal e também para verificar a possibilidade de anticoagulação. Pacientes com *clearance* de creatinina < 30 mL/minuto têm contraindicação ao uso de dabigatran e endoxaban e, se < 25 mL/minuto, é contraindicado o uso de rivaroxaban.
- Coagulograma: necessário se indicada anticoagulação, sobretudo em caso de uso de heparina convencional ou varfarina.

TABELA 3 Principais exames em pacientes com fibrilação atrial no DE

ECG
Hemograma completo
TSH
Ureia e creatinina
Sódio e potássio
Troponinas
BNP
Radiografia de tórax
Ecocardiograma (não obrigatório para o manejo no DE)
Coagulograma

BNP: peptídeo natriurético cerebral; DE: departamento de emergência; ECG: eletrocardiograma; TSH: hormônio estimulante da tireoide.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O principal diagnóstico diferencial é com outras taquiarritmias supraventriculares e eventualmente ventriculares, se ocorrer condução aberrante. As principais arritmias supraventriculares que podem ser confundidas com a FA incluem:

- *Flutter* atrial: mecanismos semelhantes aos da FA, cursa com ondas F (de *flutter* atrial) de aspecto serrilhado.
  - Condução AV 2:1 ou maior ou, em alguns casos, variável.
  - Frequência atrial: 250 a 350.
  - Via de regra, RR constante (exceto nos casos de condução atrioventricular variável).
- Taquicardias paroxísticas supraventriculares: podem ser por reentrada nodal (60%), reentrada por via acessória (30%) e outros motivos, como reentrada atrial (10%).
  - QRS estreito.
  - Ausência de onda P precedendo o QRS.
- Taquicardia atrial: usualmente ocorre por hiperautomatismo.
  - Ondas P ectópicas (não sinusais) precedendo cada QRS.
  - QRS estreito.
  - Frequência atrial: 150 a 250 bpm.
- Taquicardia atrial multifocal: associada sobretudo com doenças pulmonares, como DPOC. Caracteristicamente apresenta:
  - Taquicardia com ritmo irregular.
  - Ondas P com morfologias diferentes.
- Taquicardia juncional: ocorre principalmente por hiperautomatismo.
  - QRS estreito ou com a mesma morfologia.
  - Intervalo RR constante.
  - Ondas P dissociadas ou após o QRS (P retrógrada).

TRATAMENTO

O tratamento depende das circunstâncias do paciente. Em pacientes com quadro que fica caracterizado na história como agudo, a estratégia usualmente privilegia o controle de ritmo. Em outros casos, pode-se considerar uma estratégia de controle de ritmo ou de frequência associada ou não à anticoagulação. Nos casos em que a fibrilação atrial é secundária, sempre deve-se tratar a causa primária.

Decisão entre controle de frequência ou ritmo

Em pacientes com FA recém-diagnosticada, o objetivo do tratamento de curto prazo deve ser o controle de seus sintomas com diminuição da frequência cardíaca ou o controle do ritmo. Os estudos randomizados não mostraram qualquer diferença nas taxas de mortalidade cardiovascular e acidente vascular cerebral entre a estratégia de controle da frequência *versus* controle de ritmo em pacientes com FA. Uma estratégia de controle do ritmo pode ser apropriada para pacientes nos quais a manutenção do ritmo sinusal tem boas expectativas de ser bem-sucedida e benéfica. A cardioversão de emergência é indicada na presença de instabilidade clínica definida por presença de isquemia coronariana secundária a FA, descompensação de insuficiência cardíaca com edema agudo de pulmão ou hipoperfusão tecidual. Em outros casos, a decisão é dependente da preferência do médico emergencista.

Controle de frequência cardíaca

Existe pouca evidência sobre qual é a melhor medicação para controle de frequência cardíaca. As considerações para a escolha de longo prazo de agentes bloqueadores do nó atrioventricular para controle da frequência ventricular devem incluir estilo de vida e as comorbidades do paciente. Particularmente, é importante saber se o paciente apresenta disfunção ventricular esquerda associada quando se indica a terapia com controle de frequência ventricular. Em pacientes com fração de ejeção $\geq$ 40%, tanto os betabloqueadores como os bloqueadores dos canais de cálcio são escolhas adequadas. O esmolol é opção interessante, pois tem meia-vida muito curta, e se a hemodinâmica do paciente responder adversamente, basta suspender a infusão. Assim:

- Esmolol: dose de ataque (opcional) 0,5 mg/kg em 1 minuto. Dose de manutenção: 50 µg/kg/min até um máximo de 200 µg/kg/min. A meia-vida média em adultos é de 9 minutos.
- Metoprolol: dose de ataque: 2,5 a 10 mg EV em *bolus*, repetir conforme necessidade. Dose oral é de 100 a 200 mg ao dia.

  Outras opções:
- Verapamil: *bolus* EV 0,075-0,15 mg/kg (por volta de 5 a 10 mg) em 2 minutos e dose de manutenção de 5 mg/h.

- Diltiazem: *bolus* EV 0,25 mg/kg em 2 minutos e dose de manutenção de 5-15 mg/hora. Dose oral de manutenção de 120 a 360 mg ao dia.

Em pacientes sem resposta adequada que mantêm a taquicardia, pode-se considerar o o uso associado de digoxina segundo as diretrizes do consenso europeu de manejo de fibrilação atrial, mas geralmente se reserva o uso adjuvante para pacientes com disfunção cardíaca. O objetivo é atingir uma FC < 110 bpm. Um estudo comparou alvo de controle de FC conservador com FC de 80 bpm comparado a um objetivo conservador com 110 bpm. Não houve diferenças entre os dois grupos; assim, o alvo de 110 bpm é o utilizado.

Em pacientes com FE < 40%, a droga inicial recomendada é usualmente a amiodarona, embora exista o risco de conversão para o ritmo sinusal (risco pequeno), sendo outra opção a digoxina, que pode ser adicionada se controle de FC inadequado com a amiodarona. As doses são:

- Amiodarona: dose de ataque 150 mg EV em 10 minutos. Dose de manutenção: 0,5 a 1 mg/min. A dose necessária chega a 1,2 a 1,8 g nas primeiras 24 horas.
- Digoxina: *bolus* EV 0,25-0,5 mg até um máximo de 1 mg (dose máxima por peso: 8-12 μg/kg).

Na FA com pré-excitação (síndrome de Wolff-Parkinson-White), **nunca usar** digoxina, betabloqueadores e bloqueadores de canal de cálcio. Essas medicações bloqueiam mais a condução pelo nó AV do que pelo feixe acessório, trazendo o risco de condução de frequência muito alta pelo feixe acessório e evolução para fibrilação ventricular. Nesses casos, deve-se proceder com cardioversão elétrica de urgência.

Em pacientes com insuficiência cardíaca estável e FE diminuída, os betabloqueadores devem ser a terapêutica de primeira linha. Em pacientes ainda sintomáticos, uma abordagem mais rigorosa (FC em repouso < 80 batimentos por minuto e uma FC < 110 batimentos por minuto durante o exercício moderado) guiada por 24 h de holter e teste ergométrico é utilizada ambulatorialmente. A Figura 4 mostra a abordagem de controle de frequência cardíaca resumida.

Controle de ritmo

Em pacientes com FA inédita, deve-se tentar pelo menos uma vez a conversão para ritmo sinusal. São

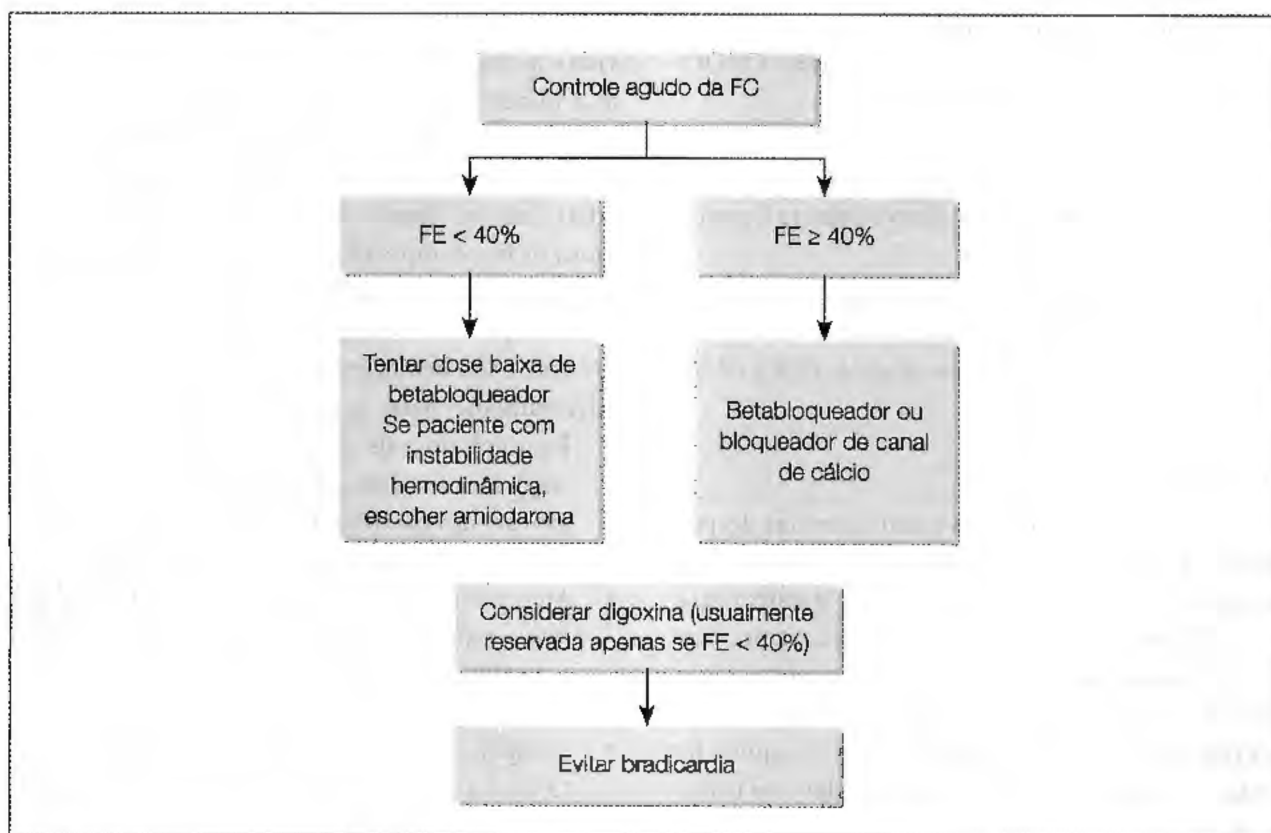


FIGURA 4 Controle agudo da FC na FA.
FA: fibrilação atrial; FC: frequência cardíaca; FE: fração de ejeção.

exceções aqueles pacientes muito idosos e assintomáticos, ou aqueles com múltiplas comorbidades.

Em pacientes com indicação de controle agudo de ritmo, uma das primeiras considerações é se o paciente apresenta ou não instabilidade hemodinâmica. Pacientes com instabilidade hemodinâmica têm indicação urgente de cardioversão usualmente elétrica. Em pacientes com disfunção cardíaca significativa, a amiodarona é a medicação de escolha em doses similares às utilizadas para controle da FC. Em pacientes com disfunção cardíaca moderada a leve ou síndrome coronariana aguda, uma opção possível é o Vernakalant, que é uma nova classe de fármacos antiarrítmicos com propriedades seletivas atriais por bloqueio de corrente de potássio que é expressa principalmente nos átrios. O Vernakalant intravenoso foi aprovado na Europa para rápida conversão de FA com duração de 3 dias ou menos para pacientes cirúrgicos e 7 dias ou menos para pacientes não cirúrgicos. Em um estudo, o Vernakalant intravenoso foi mais eficaz do que era a amiodarona intravenosa para a rápida conversão de fibrilação atrial, mas a medicação é contraindicada em pacientes com hipotensão, insuficiência cardíaca moderada a grave, valvopatias significativas, prolongamento do intervalo QT e bradicardia.

Em pacientes sem doença cardíaca estrutural, a estratégia "*pill in the pocket*" com medicações orais é uma boa opção. Entre possíveis opções, temos:

- Propafenona: dose para cardioversão: 450 mg (< 70 kg) e 600 mg (≥ 70 kg). Não repetir por pelo menos 24 horas. Por causa dos efeitos pró-arrítmicos, no primeiro uso manter sob monitorização por pelo menos 6 horas. Pode provocar taquicardia ventricular, fibrilação ventricular, assistolia e *torsades des pointes*.
- Fleicainida: dose de 100 a 150 mg duas vezes ao dia por via oral. Outra opção é o comprimido de liberação lenta em dose de 200 mg ao dia.

Pode ser decidida em pacientes sem doença cardíaca estrutural a cardioversão química endovenosa. Nesses casos, são opções fleicainida, ibutilide, propafenona e Vernakalant. Em nosso serviço não costumamos utilizar essas medicações por via endovenosa, mas suas doses estão resumidas na Tabela 4.

Cardioversão elétrica

A cardioversão elétrica sincronizada direta é um modo rápido e efetivo de converter o ritmo de FA para ritmo sinusal. O procedimento pode ser realizado com segurança com sedação, usualmente com midazolam ou propofol. O uso de cardioversores bifásicos é um pouco mais eficaz que os cardioversores monofásicos. O uso prévio de outros antiarrítmicos antes da cardioversão elétrica aumenta a chance de sucesso. Pode-se considerar *bolus* de magnésio (1-2 g) antes de cardioversão. Deve-se lembrar que:

- Quanto mais tempo em ritmo de FA, maior a chance de falha da cardioversão ou de recorrência.
- O risco de embolização sistêmica é baixo quando a duração da FA é menor que 48 horas e sem cardiopatia estrutural.
- Nos casos de FA por mais de 48 horas ou indeterminada, pode-se aguardar período de anticoagulação de 3 semanas ou excluir a presença de trombo com ecocardiografia transesofágica.
- Aparelho bifásico: recomendação de energia de choques sucessiva de 120 J → 200 J → 200 J.
- Aparelho monofásico: 200 J → 300 J → 360 J.

TABELA 4 Medicações antiarrítmicas EV para reverter ritmo na fibrilação atrial (FA)

Medicação	Dose inicial	Dose de manutenção	Eventos adversos
Amiodarona	5-7 mg/kg em 1-2 h ou dose de ataque 150 mg EV em 10 min	0,5 a 1 mg/min	Flebite, hipotensão, bradicardia e tireoidite Demora para reverter FA (8 a 12 h)
Fleicainida	200-300 mg 1,5-2 mg/kg em 10 min	Sem necessidade	Hipotensão, aumento do intervalo QT Contraindicada se doença estrutural cardíaca
Propafenona	1,5-2 mg/kg em 10 min	Sem necessidade	Hipotensão e aumento do QRS Contraindicada se doença estrutural
Ibutilide	1 mg em 10 min	Após 10 min, pode repetir 1 mg em 10 min	Aumento do intervalo QT, induz taquicardia polimórfica Contraindicada em doença estrutural cardíaca
Vernakalant	3 mg/kg em 10 min	Após 15 min, realizar 2 mg/kg em 10 min	Hipotensão, arritmias cardíacas Evitar se estenose aórtica ou disfunção cardíaca grave

Os detalhes sobre a realização do procedimento de cardioversão elétrica podem ser verificados no capítulo "Taquiarritmias".

Anticoagulação para prevenção de acidente vascular cerebral

Uma das mais importantes decisões no paciente com FA é a necessidade de anticoagulação, pois a complicação mais comum e relevante da arritmia é o tromboembolismo cerebral. A presença de FA é um fator de risco independente para acidente vascular cerebral (AVC), e o AVC em associação com FA tem maior mortalidade e morbidade, com maiores déficits neurológicos, maior tempo de internação e menores taxas de retorno para casa. Embora a FA aumente o risco de AVC em cinco vezes, esse risco não é homogêneo e muda cumulativamente com a presença de outros fatores de risco para AVC. Conforme os escores de risco, pode-se dividir os pacientes em risco baixo, moderado e alto para tromboembolismo. Esses escores de risco são importantes no manejo do paciente. A Tabela 5 exibe o escore de risco CHA_2DS_2-VASc.

O escore é considerado de alto risco caso a pontuação seja de 2 ou mais pontos, intermediário se 1 ponto, e de baixo risco se zero ponto. Esse escore parece classificar melhor os pacientes com risco de eventos embólicos e hoje é considerado o padrão a ser seguido para indicação de anticoagulação. O escore serve para tomar a decisão tanto no âmbito ambulatorial como no departamento de emergência (DE). No DE, um fator importante em relação à decisão de anticoagular é o tempo da arritmia. Se FA > 48 horas, recomenda-se pelo menos três semanas de anticoagulação após cardioversão. Se FA < 48 horas, avalia-se o risco usando o escore CHA_2DS_2-VASc com as seguintes recomendações:

- Um escore CHA_2DS_2-VASc ≥ 2 representa indicação de anticoagular por pelo menos quatro semanas.
- CHA_2DS_2-VASc de 0: não anticoagular.
- CHA_2DS_2-VASc de 1: usar o julgamento clínico e considerar um antiagregante (aspirina). O julgamento clínico é importante e deve ser contrabalanceado com o risco de sangramento.

TABELA 5 Escore CHA_2DS_2-VASc

Letra	Descrição	Pontuação
C	Insuficiência cardíaca	1
H	Hipertensão	1
A	Idade ≥ 75 anos	2
D	Diabetes	1
S2	AVC ou AIT prévio	2
V	Doença vascular coronariana ou periférica	1
A	Idade 65-74 anos	1
Sc	Sexo feminino	1

AIT: ataque isquêmico transitório; AVC: acidente vascular cerebral.

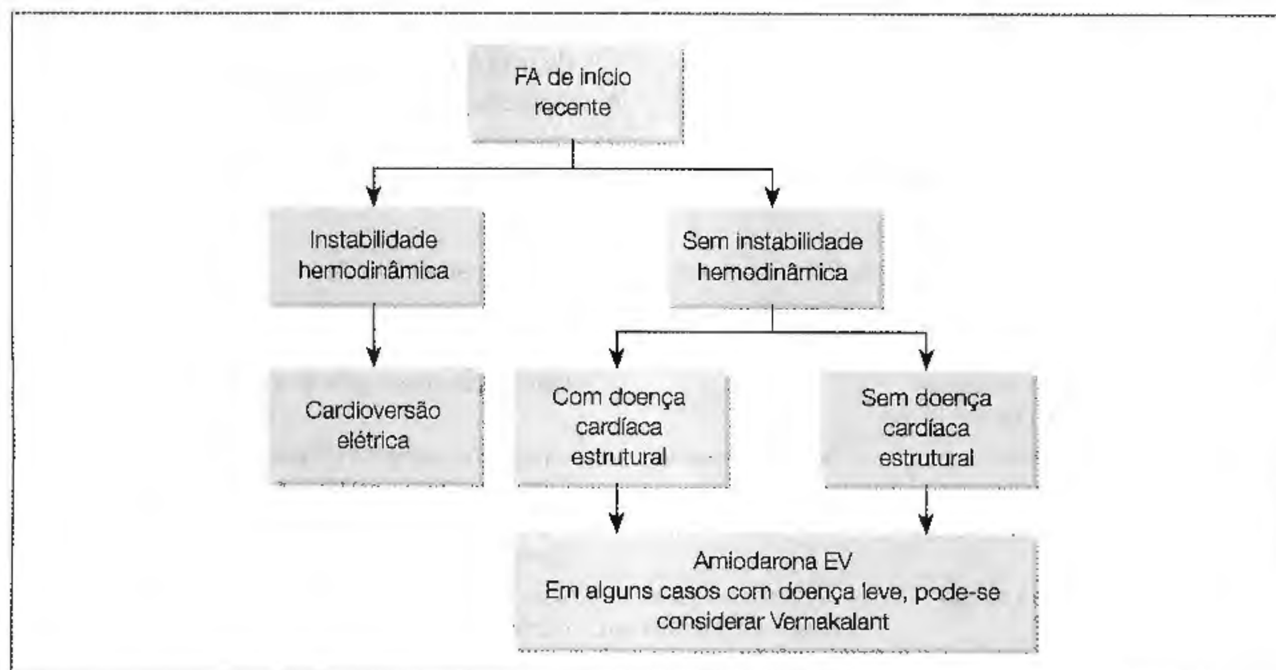


FIGURA 5 Reversão de ritmo na fibrilação atrial (FA).

Se a anticoagulação for realizada com antagonista da vitamina K – varfarina –, o alvo de INR é entre 2 e 3. O efeito da varfarina é afetado por muitos fatores, como genética, dieta, drogas e álcool; o que pode, portanto, restringir o número de pacientes elegíveis que podem ter sucesso com esse tratamento. O tempo na faixa terapêutica de INR é um determinante importante de proteção contra AVC isquêmico e o risco de hemorragia grave é baixo quando o paciente faz bom controle da anticoagulação (tempo em intervalo terapêutico ≥ 70%).

A varfarina reduziu em estudos o risco de AVC em 64% e, mais importante, todas as causas de mortalidade em 26% em comparação com o placebo. Em uma coorte de pacientes do Medicare, o uso de varfarina aumentou entre 1992 e 2002, o que reduziu consideravelmente a incidência de AVC isquêmico durante a década. Por outro lado, o valor da aspirina na FA tem sido debatido. Uma metanálise mostrou que a terapia antiplaquetária reduz o AVC isquêmico em 22% em comparação com o controle. Quando a análise limitou-se aos ensaios apenas com aspirina, a aspirina conseguia uma redução não significativa de eventos, sem nenhum efeito sobre a mortalidade. A aspirina foi ineficaz em pacientes com mais de 75 anos e não preveniu AVC de maior gravidade.

A anticoagulação oral é associada a uma redução do risco de eventos isquêmicos de 39%, em comparação com a terapia antiplaquetária. Em pacientes de baixo risco com FA, um estudo prospectivo randomizado não mostrou diferença entre aspirina e controle para desfechos embólicos e mostrou um aumento não significativo em hemorragias graves (e hemorragia intracraniana) entre os pacientes que receberam aspirina.

A varfarina também foi comparada com a terapia antiplaquetária dupla. Os resultados do estudo ACTIVE-W mostraram superioridade clara da varfarina sobre aspirina e clopidogrel combinados para a prevenção do AVC. Além disso, a aspirina e o clopidogrel reduziram a taxa de AVC isquêmico em 28% em comparação com aspirina. O risco de hemorragia grave com aspirina e clopidogrel foi de 2% ao ano, o que foi superior em comparação com a aspirina isolada, e semelhante às principais taxas de sangramento com a varfarina, o que torna essa combinação inferior à anticoagulação. Em vista de um modesto efeito de aspirina e clopidogrel, essa combinação, no final das contas, pode ser utilizada em pacientes com FA que recusarem qualquer anticoagulante oral (ou têm dificuldades com a monitorização da anticoagulação). A combinação de aspirina e clopidogrel também é utilizada após síndrome coronariana aguda e angioplastia ou implante de *stent*, mas em pacientes com FA em risco moderado a elevado de AVC a anticoagulação oral ainda é necessária. Trata-se da terapia tripla (anticoagulação mais dupla antiagregação).

Agora, com o aparecimento das drogas anticoagulantes orais, temos outra opção para prevenção do tromboembolismo nesses pacientes. Essas drogas podem ser divididas em duas grandes categorias, que são os inibidores diretos de trombina orais e inibidores de fator Xa via oral. Os inibidores do fator Xa têm as letras "xa" compondo o nome do princípio ativo (rivaroXAbana).

O inibidor direto da trombina, dabigatrana, em dose de 150 mg foi melhor do que a varfarina para a redução de AVC, com uma taxa semelhante de hemorragia grave em um estudo, enquanto a dose menor com 110 mg de dabigatran não foi inferior à varfarina para a eficácia, com significativamente menos sangramentos intracranianos. A hemorragia intracraniana ou extracraniana aumentou significativamente com dabigatran comparado com a terapia antiplaquetária.

Em pacientes que foram considerados impróprios para o uso de varfarina, o estudo AVERROES comparou o inibidor do fator Xa apixaban oral com a aspirina em dose de 81-325 mg. Esse ensaio foi interrompido precocemente porque o apixaban foi superior à aspirina para a prevenção do AVC, e as taxas de sangramento importantes (e hemorragia intracraniana) não diferiram significativamente entre apixaban e aspirina. Além disso, a aspirina foi pior tolerada que o apixaban.

No estudo ROCKET-AF, o inibidor do fator Xa rivaroxabana não foi inferior à varfarina para a eficácia na redução de AVC e embolia sistêmica, mas não alcançou superioridade estatística. As taxas de hemorragia grave não diferiram significativamente entre os grupos, mas a rivaroxabana foi associada a menos eventos de hemorragia cerebral. No estudo Aristóteles, por sua vez, o fator Xa inibidor apixaban oral foi superior à varfarina para a eficácia na redução de AVC e embolia sistêmica (impulsionado por uma redução substancial do AVC hemorrágico, embora a taxa de AVC isquêmico tenha sido similar à da varfarina). Além disso, houve uma redução significativa de 11% na mortalidade por qualquer causa.

As doses recomendadas dos diferentes anticoagulantes orais são:

- Warfarina: iniciar 5 mg/dia ou 2,5 mg/dia se paciente idoso ou < 60 kg. Dosar o INR a partir do terceiro dia. O efeito pleno da warfarina necessita de pelo menos 7 dias de uso (meia-vida do fator II).
- Dabigatrana: 150 mg 2 x/dia. Para pacientes com risco de sangramento, podem ser usados 110 mg 2 x/dia.
- Rivaroxabana: 20 mg 1 x/dia.
- Apixabana: 5 mg 2 x/dia. Para pacientes com risco de sangramento, 2,5 mg 2 x/dia.
- Edoxabana: 60 mg/d.

A Tabela 6 resume essas medicações e outras medicações importantes para o tratamento da FA no DE.

Uma outra consideração importante no paciente é seu risco de sangramento. Para essa avaliação, um instrumento útil é o escore HAS-BLED (Tabela 7). Os pacientes com escore maior que 3 apresen-

TABELA 6 Medicações mais utilizadas no manejo da fibrilação atrial (anticoagulantes, controle de frequência e ritmo)

Medicação	Dose	Efeito	Efeitos adversos
Propafenona	450 mg < 70 kg 600 mg ≥ 70 kg	Cardioversão	Taquicardia ou fibrilação ventricular, assistolia e *torsades des pointes*
Magnésio	1-2 g	Estabilização de ritmo	
Warfarina	Inicialmente 2,5-5 mg/d, depois seguido por controle de INR	Anticoagulação	Hemorragia
Dabigatrana	150 mg 2 x/dia (110 mg 2 x/dia se risco de sangramento)	Anticoagulação	Hemorragia Usar metade da dose se *clearance* entre 15 e 30 mL/min Contraindicada se *clearance* < 125 mL/min
Rivaroxabana	20 mg 1 x/dia	Anticoagulação	Hemorragia Se *clearance* entre 15 e 50 mL/min, usar dose de 15 mg ao dia Contraindicada se *clearance* < 15 mL/min
Apixabana	5 mg 2 x/dia ou 2,5 mg 2 x/dia se risco de sangramento (2 dos seguintes: idade > 80 anos, creatinina > 1,5 mg/dL e peso < 60 kg)	Anticoagulação	Hemorragia Contraindicada se *clearance* < 15 mL/min
Edoxabana	60 mg/dia	Anticoagulação	Hemorragia Se *clearance* entre 30-50 mL/min, usar dose de 30 mg/dia Se *clearance* entre 15-30 mL/min, usar dose de 15 mg/dia Contraindicada se *clearance* < 15 mL/min
Esmolol	0,5 mg/kg em 1 minuto de ataque e 50-200 µg/kg/min de manutenção Diluição sugerida: esmolol 2.500 mg/10 mL 10 mL + SF 0,9% 240 mL (concentração 10 mg/mL)	Diminuição de FC	Hipotensão e choque
Verapamil	0,075-0,15 mg/kg em 2 minutos e dose de manutenção de 5 mg/h	Diminuição de FC	Hipotensão, redução de débito cardíaco e choque
Diltiazem	0,25 mg/kg em 2 minutos e dose de manutenção de 5-15 mg/h Diluição sugerida: diltiazem 50 mg/frasco 100 mg + SG 5% 100 mL (concentração 1 mg/mL)	Diminuição de FC	Hipotensão, redução de débito cardíaco e choque

(continua)

TABELA 6 Medicações mais utilizadas no manejo da fibrilação atrial (anticoagulantes, controle de frequência e ritmo) *(continuação)*

Medicação	Dose	Efeito	Efeitos adversos
Digoxina	*Bolus* EV de 0,25-0,5 mg até 1 mg	Inotrópico, diminuição de FC	Intoxicação digitálica com bradiarritmias e taquiarritmias
Amiodarona	*Bolus* EV de 150 mg em 10 minutos, manutenção de 0,5-1 mg/min Dose sugerida: amiodarona 150 mg/3 mL 18 mL + SG 5% 232 mL (concentração 3,6 mg/mL)	Cardioversão, diminuição de FC	Hipotensão, alargamento de intervalo QTc, instabilidade elétrica

FC: frequência cardíaca; INR: razão de normatização internacional.

TABELA 7 Escore HAS-BLED

H: hipertensão sem controle ou PA sistólica ≥160
A: alteração de função renal ou hepática anormal: creatinina > 2,6 ou diálise ou cirrose e bilirrubinas ou transaminases aumentadas significativamente
S: AVC prévio
B: antecedentes ou predisposição a sangramento
L: INR lábil
E: idosos > 65 anos
D: uso de drogas ou álcool

AVC: acidente vascular cerebral; INR: razão de normatização internacional; PA: pressão arterial.

tam alto risco de sangramento, mas isso não significa que tenham contraindicação a anticoagulação, pois são na maioria das vezes pacientes com maior risco de eventos embólicos. Sua importância, entretanto, é grande, pois faz médicos e pacientes avaliarem os fatores de risco para hemorragia corrigíveis, como uso de aspirina concomitante ou hipertensão mal controlada, que pode ser modificada para reduzir o risco de sangramento.

Em um estudo, pacientes com uma pontuação alta no escore HAS-BLED ou com antecedente de sangramento cerebral tiveram um benefício clínico maior com a varfarina do que pacientes com escore HAS-BLED menor, uma vez que aqueles com maior risco de hemorragia também estão em risco elevado de AVC, e teriam uma maior redução absoluta no risco de AVC com a varfarina, que supera o pequeno aumento absoluto em grandes eventos hemorrágicos. Assim, o escore é uma importante ferramenta para entender o risco de sangramento, mas não contraindica a anticoagulação.

Sangramentos com anticoagulantes

Em pacientes com sangramento ativo em uso de antagonistas da vitamina K, é recomendado retirar a medicação até o INR ficar < 2,0. Para outras recomendações, ver o capítulo sobre distúrbios da hemostasia. Em pacientes com outros anticoagulantes, recomenda-se retirar a medicação por pelo menos 1 dia em sangramentos leves. Pode-se realizar tratamento específico com transfusão ou antídoto específico (ver capítulo sobre hemostasia para maiores informações). Pacientes com sangramento intracraniano só podem retornar o uso da terapia anticoagulante em 4 a 8 semanas após a avaliação dos riscos.

INDICAÇÕES DE INTERNAÇÃO, TERAPIA INTENSIVA E SEGUIMENTO

São consideradas indicações de internação hospitalar em pacientes com FA:

- Episódio de FA instável ou muito sintomático.
- Bradicardia grave após cardioversão.
- Indicação de internação para tratamento de gatilho para FA como hipertensão grave, isquemia, tromboembolismo pulmonar (TEP) e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).
- Insuficiência cardíaca descompensada.

Os pacientes com IC grave ou com outras comorbidades sérias podem necessitar de internação em UTI para monitorização. O paciente deve ser referenciado para acompanhamento com cardiologista ou médico generalista para avaliação de manutenção de estratégia de controle de ritmo ou frequência, ajuste de doses de medicações e terapia de anticoagulação.

No âmbito ambulatorial, várias medicações não comentadas podem ser utilizadas para controle de frequência ou ritmo. Para manutenção do ritmo sinusal, flecainida, propafenona e sotalol são agentes de primeira linha em pacientes com FA paroxística ou doença cardíaca estrutural mínima. Amiodarona é reservada para pacientes com insuficiência cardía-

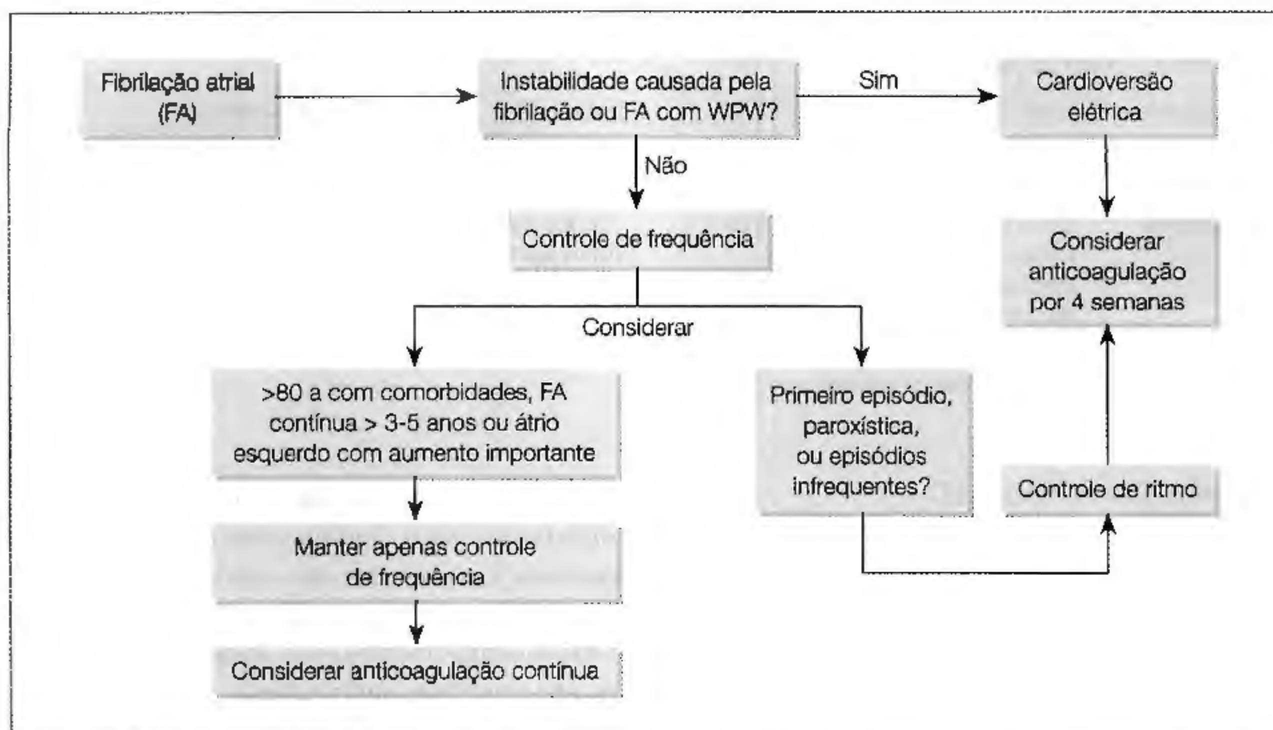


FIGURA 6

ca congestiva ou hipertrofia ventricular esquerda importante, ou como agente de segunda linha, após falha de outros fármacos antiarrítmicos, por causa de seus potencialmente graves efeitos colaterais extracardíacos.

Dronedarona é um derivado de amiodarona. Em um estudo, a dronedarona reduziu a frequência do desfecho combinado de hospitalização e morte cardiovascular em 24% e em uma análise secundária também reduziu o risco de AVC em pacientes com FA não permanente com outros fatores de risco cardiovasculares (idade > 70 anos, hipertensão, diabetes, acidente vascular cerebrovasculares anterior, diâmetro atrial ≥ 50 mm ou FE < 40%). Em uma metanálise, a dronedarona foi menos eficaz do que a amiodarona na manutenção do ritmo sinusal, mas teve efeitos colaterais de curto e médio prazo mais favoráveis. A redução da resposta ventricular durante a recorrência de FA e o efeito da redução da pressão arterial da dronedarona pode ter contribuído para a melhora dos resultados clínicos. No entanto, em pacientes com IC descompensada ou IC classe funcional III-IV, a dronedarona foi associada com aumento de mortalidade. Um outro estudo mostrou que em pacientes com FA permanente a dronedarona foi associada a aumento do risco de morte, AVC e IC em pacientes. Portanto, ela deve ser evitada em pacientes com FA permanente. A medicação não deve ainda ser prescrita a doentes com disfunção renal grave (*clearance* de creatinina < 30 mg/mL).

Em pacientes com FA que não respondem ou são intolerantes a drogas que bloqueiem o nó atrioventricular para controle da frequência ventricular, a ablação nodal atrioventricular com implante de marca-passo definitivo melhora os sintomas e a qualidade de vida. Após a ablação nodal atrioventricular, a estimulação biventricular pode ser preferível à estimulação ventricular direita, especialmente em pacientes com IC sistólica, para evitar a deterioração de função. Entretanto, a terapia de ressincronização cardíaca pode prevenir a progressão da FA em pacientes selecionados com IC.

A ablação por cateter é uma estratégia para eliminar os gatilhos ou substrato que inicia e mantém a FA, e a manutenção do ritmo sinusal. Em pacientes com FA paroxística, a maioria dos gatilhos tem origem dentro ou ao redor das veias pulmonares, e apenas cerca de 10% dos gatilhos foram detectados na parede posterior do átrio esquerdo, septo interatrial, seio coronário e veia cava superior. O isolamento elétrico das veias pulmonares separadamente é a pedra angular do processo de ablação por cateter para o tratamento da FA paroxística, e pode alcançar o sucesso clínico em 64-71% dos pacientes. No entanto, a eficácia da ablação por ca-

teter da fibrilação atrial persistente é menos favorável, mesmo com abordagens de ablação adicionais. Os resultados de vários ensaios clínicos prospectivos multicêntricos, revisões sistemáticas e metanálises têm consistentemente demonstrado que a ablação por cateter é mais eficaz do que a terapia com fármacos antiarrítmicos para a manutenção do ritmo sinusal, especialmente em pacientes com FA paroxística que não responderam ao tratamento inicial com fármacos antiarrítmicos.

A ablação por cateter está associada a um risco de complicações maiores (cerca de 3-4%), e vários procedimentos são muitas vezes necessários para controlar a FA recorrente ou taquicardia atrial pós-ablação. O estudo Cabana de 2018, com 2.204, não encontrou benefício para ablação por cateter na FA em desfecho composto. Já o estudo CASTLE-AF, que foi publicado no mesmo tempo com 363 pacientes, encontrou uma redução de 48% no desfecho primário para pacientes que realizaram ablação por cateter de FA.

Outros procedimentos, como a oclusão de apêndice atrial, ainda estão em investigação.

LITERATURA RECOMENDADA

1. American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, European Society of Cardiology, et al. Management of patients with atrial fibrillation (compilation of 2006 ACCF/AHA/ESC and 2011 ACCF/AHA/HRS recommendations): a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. Circulation. 2013;127:1916.
2. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. Circulation. 2006;114:e257.
3. Heilbron B, Klein GJ, Talajic M, Guerra PG. Management of atrial fibrillation in the emergency department and following acute myocardial infarction. Can J Cardiol. 2005;21(Suppl B):61B-66B.
4. Lip GYH, Tse HF, Lane DA. Atrial fibrillation. Lancet. 2012;379(9816):648-61.
5. Magalhaes LP, Figueiredo MJO, Cintra FD, Saad EB, Kuniyoshi RR, Menezes Lorga Filho A, et al. Executive summary of the II Brazilian Guidelines for Atrial Fibrillation. Arq Bras Cardiol. 2016;107:501-8.
6. Phang R, Olshansky B. New onset trial fibrillation. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 20 maio 2018.
7. Pritchett EL. Management of atrial fibrillation. N Engl J Med. 1992;326:1264.
8. Svennberg E, et al. Mass screening for untreated atrial fibrillation: The STROKESTOP Study. Circulation. 2015;131:2176-84.
9. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of European Society of Cardiology ESC. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in colaboration with EACTS. European Heart Journal. 2016;37:2893-962.
10. The Task Force in Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC/HRS. Guideline for the management of patients with atrial fibrillation. JACC. 2014;64(21):e1-e76.

36

Taquiarritmias

Thiago Vicente Pereira
Julio Flávio Meirelles Marchini

Pontos importantes

- As taquiarritmias são alterações comumente encontradas no pronto-socorro.
- Muitas vezes os episódios são fugazes e o paciente chega ao pronto-socorro em ritmo sinusal. Para alguns tipos de arritmia, existem algumas pistas sobre a taquiarritmia no eletrocardiograma de repouso.
- Pacientes sem cardiopatia estrutural e de baixo risco podem investigar a arritmia ambulatorialmente.
- A classificação mais simples divide as taquiarritmias em QRS de complexo estreito (QRS < 120 ms) e QRS de complexo largo. Em geral, as de complexo estreito são taquicardias supraventriculares e as de complexo largo são ventriculares.
- Manobras vagais e medicações que inibem a condução do nó AV são o primeiro passo no manejo de taquicardias supraventriculares.
- As taquiarritmias supraventriculares em geral não são causa de instabilidade hemodinâmica, mas nos casos em que forem, o tratamento é a cardioversão elétrica.
- O manejo preferencial nas taquicardias ventriculares é a cardioversão elétrica.
- Sempre suspeitar de taquicardia ventricular se houver qualquer história prévia de cardiopatia. Na emergência sempre é preferível tratar dessa forma do que fazer os critérios de diferenciação entre taquicardia ventricular e taquicardia supraventricular com condução aberrante.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

As taquicardias são alterações do ritmo cardíaco caracterizadas por frequência cardíaca (FC) acima de 100 bpm. Seu reconhecimento precoce e a compreensão dos fatores desencadeantes são de extrema importância no departamento de emergência (DE), uma vez que as condutas a serem tomadas pelo emergencista podem ser bastante variáveis.

FISIOPATOLOGIA

O mecanismo envolvido na taquiarritmia auxilia na escolha do tratamento. Os principais mecanismos de taquiarritmia são o automatismo aumentado e os circuitos de reentrada.

1. Automatismo: um conjunto de células do miocárdio despolariza com limiar menor em relação às demais células. A despolarização ocorre em frequência aumentada, de forma a assumir o controle do ritmo cardíaco. Alterações estruturais do tecido miocárdico, autonômicas, distúrbios hidroeletrolíticos e medicamentos podem facilitar esse mecanismo.
2. Reentrada: nesse caso há duas vias de condução do estímulo elétrico, uma via de condução rápida e uma via de condução lenta. A via rápida possui um período refratário mais prolongado, enquanto a via lenta conta como característica um período refratário curto. Em condições normais, o estímulo elétrico será conduzido pela via rápida, em detrimento da lenta. O mecanismo de reentrada mais comum se inicia com um estímulo precoce, como uma extrassístole. Nesse momento, a via rápida estará em período refratário e o estímulo será conduzido pela via que sobra, a lenta. Durante o período que o estímulo percorre a via lenta, a via rápida não estará mais refratária. A via rápida é estimulada (só que em sentido retrógrado). O circuito se completa quando a via lenta é reestimulada, criando, assim, um ciclo repetitivo de despolarização celular (Figura 1).

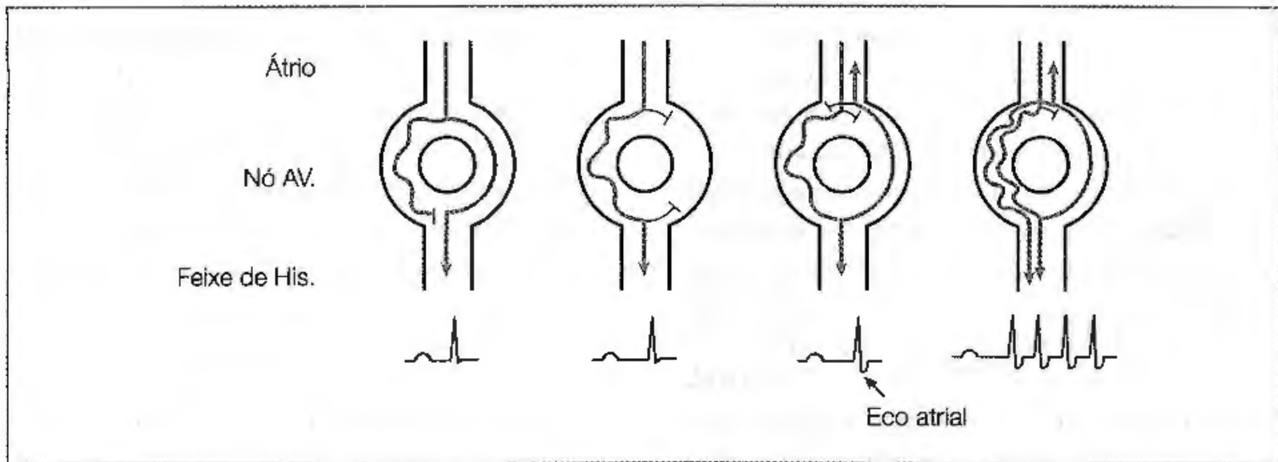


FIGURA 1 Exemplo de mecanismo de reentrada no nó atrioventricular (AV) que possui tecido com característica de via rápida e de via lenta. Da esquerda para a direita, no primeiro diagrama observa-se um estímulo atrial que atua em ambas as vias com o estímulo rápido atingindo o feixe de His, enquanto o feixe lento encontra tecido refratário. No segundo diagrama, a via rápida encontra-se refratária e o estímulo percorre a via lenta até o feixe de His. Nesse caso, a via lenta não encontra a via rápida fora do período refratário, impedindo o início da taquiarritmia. O terceiro diagrama é semelhante ao segundo, mas o estímulo na via lenta, além de estimular o feixe de His, também encontra a via rápida fora do período refratário, conseguindo estimulá-lo de maneira retrógrada. Isso provoca uma onda p (eco atrial), um estímulo do tecido atrial vindo do nó AV (da via rápida). A onda p, nesse caso, é negativa em DII, DIII e aVF. A taquiarritmia ainda é impedida nesse caso, pois a via rápida não encontra a via lenta fora do período refratário. O último diagrama é semelhante ao terceiro, exceto que a via rápida, ao ser estimulada retrogradamente, encontra a via lenta fora do período refratário e a taquiarritmia se inicia.

QUADRO CLÍNICO E AVALIAÇÃO INICIAL

Os pacientes com taquiarritmias podem procurar o DE por diversos sintomas, não sendo possível, apenas pelo quadro clínico, identificar a arritmia presente. Entre as principais manifestações estão mal-estar inespecífico, dor torácica, dispneia, palpitações, alterações do nível de consciência e hipotensão. Deve-se caracterizar as palpitações: duração, início, percepção e entrada e saída do episódio.

Na anamnese devemos interrogar ativamente sobre dispneia, síncope, precordialgia ou tontura, assim como por episódios de confusão mental. Nos antecedentes patológicos, deve-se incluir perguntas sobre histórico de arritmias (quais tipos e tratamentos realizados), cardiopatias no geral, doenças respiratórias, endocrinológicas (p. ex.: hipertireoidismo, feocromocitoma) e fatores de risco para distúrbios hidroeletrolíticos (nefropatias, anorexia, má absorção intestinal etc.). Uma investigação detalhada também deve ser realizada em relação aos medicamentos em uso pelo paciente, assim como drogas de abuso.

Indivíduos com sinais de gravidade devem ser examinados na sala de emergência, ao mesmo tempo que são monitorizados e recebem o tratamento inicial. No exame geral podemos procurar por sinais de palidez, cianose ou confusão mental. Da mesma forma, o pulso também deve ser examinado com atenção, tentando identificar a FC e se é regular ou irregular. Também é preciso buscar se há pulsação visível em fúrcula. Na reentrada nodal o estímulo do tecido atrial ocorre logo após o estímulo do tecido ventricular, de forma que a contração atrial ocorre com as válvulas atrioventriculares fechadas, criando um pulso retrógrado percebido na fúrcula.

Dependendo da suspeita clínica, complementar a avaliação com a medida da pressão arterial nos dois membros, e/ou em decúbito dorsal e posição ortostática. Na ausculta cardíaca, avaliar presença de B3 ou B4, atrito pericárdico ou abafamento de bulhas. Por fim, atentar para edema assimétrico de membros inferiores e sinais de hipertireoidismo.

EXAMES COMPLEMENTARES

O eletrocardiograma é exame fundamental para o diagnóstico das taquiarritmias, em especial se realizado durante os sintomas. O eletrocardiograma realizado em período assintomático é menos sensível, mas ainda pode ajudar em algumas condições (p. ex. a onda delta do Wolff-Parkinson-White ou com o padrão de Brugada) ou denunciar alterações estruturais cardíacas (p.ex., sobrecargas e áreas ele-

tricamente inativas). Ele pode identificar o tipo de distúrbio envolvido, como também permite especulações quanto ao mecanismo desencadeante e determina o tratamento a ser implantado. Além disso, também possibilita que outros diagnósticos diferenciais sejam realizados. Uma taquicardia sinusal, por exemplo, sugere outras doenças não cardiológicas, como hipertireoidismo, e até mesmo um mecanismo de resposta a infecções graves. A presença de S1Q3T3 sugere sobrecarga de ventrículo direito; no contexto clínico apropriado pode significar tromboembolismo pulmonar. Taquicardia atrial multifocal está relacionada a pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) avançada. A depender dos diagnósticos diferenciais, outros exames podem ser solicitados, como hemograma, eletrólitos, função renal, bilirrubinas, marcadores de necrose miocárdica, dosagem sérica de substâncias (p.ex.: digoxina), angiotomografia de tórax etc.

IDENTIFICAÇÃO DA TAQUIARRITMIA

O primeiro passo diante de um eletrocardiograma com taquicardia (FC >100 bpm) é avaliar a duração e a regularidade do complexo QRS. Consideramos um QRS normal ou estreito quando sua duração é de até 120 ms (em algumas referências, 110 ms). A regularidade do complexo QRS pode ser observada por meio da regularidade do intervalo RR (distância entre 2 ou mais complexos QRS).

Uma taquicardia de QRS estreito também pode ser chamada de taquicardia supraventricular (TVS*), uma vez que a origem da arritmia ocorre antes do nó atrioventricular, despolarizando o ventrículo por meio das próprias fibras de condução especializadas (His e Purkinje), motivo pelo qual o QRS possui curta duração. Já quando a arritmia tem origem abaixo do nó atrioventricular, é denominada taquicardia ventricular (TV). O distúrbio elétrico se origina ou reentra nos miócitos fora das fibras especializadas de condução, conduzindo de maneira anisotrópica e lenta, alargando o QRS.

* Existe uma exceção, a taquicardia fascicular é do tipo ventricular reentrante. Trata-se de taquicardia monomórfica com QRS entre 100-140 ms, ou seja, pode ser caracterizada como QRS estreito. O intervalo do início da onda R ao nadir da onda S é de 60-80 ms. O padrão é semelhante ao de bloqueio de ramo direito. A dissociação muitas vezes é o que permite o diagnóstico.

Nem sempre a taquicardia de QRS largo é TV. Em algumas situações, pode haver uma TSV na qual as fibras de condução especializadas não conduzem o estímulo de forma rápida – por exemplo, em pacientes com bloqueios de ramo. O resultado disso é uma TSV com QRS largo, também chamada de TSV com aberrância de condução. Alguns critérios podem ser utilizados para diferenciar essa condição, e serão mencionados no final deste capítulo. No entanto, esses critérios não devem ser usados em situação de emergência por conta de sua complexidade.

TAQUICARDIAS PAROXÍSTICAS SUPRAVENTRICULARES

O diagnóstico das taquicardias é feito em especial pelas características do ecocardiograma, como largura do complexo QRS, regularidade dos batimentos, presença e localização de ondas atriais e relação entre ondas atriais e complexo QRS. Normalmente a onda P se localiza precedendo o QRS com um intervalo PR entre 120 e 200 ms, de tal forma que o intervalo RP é maior que o intervalo PR. As TSV podem ser classificadas de acordo com o intervalo RP.

Taquicardias com intervalo RP curto:

- Taquicardia por reentrada nodal típica (TRN).
- Taquicardia por reentrada atrioventricular.
- Taquicardia atrial com bloqueio atrioventricular de primeiro grau.
- Taquicardia originária do seio coronariano ou juncional.

Taquicardias com intervalo RP longo:

- TRN atípica (muito rara).
- Taquicardia juncional reciprocante.
- Taquicardia atrial.
- Taquicardia de Coumel.
- Taquicardia sinusal.

Nesta seção vamos detalhar as principais taquicardias. Taquicardia sinusal:

- Fisiopatologia: hiperautomatismo do nó sinusal, sem necessariamente representar uma condição patológica. Na maioria das vezes, a taquicardia é apropriada para uma condição clínica do paciente (hemorragia ou febre, p. ex.), e raramente uma taquicardia não apropriada.
- Fatores desencadeantes: febre, hipertireoidismo, desidratação, hipotensão, choque, tromboembolismo pulmonar, ansiedade, atividade física, medicamentos, síndrome postural ortos-

tática taquicardizante (SPOT), drogas de abuso, entre outros.

- Características do ECG: 1) FC > 100 bpm; 2) onda P presente e com orientação normal (eixo da onda P entre 0 e 90); 3) intervalo PR normal (< 200 ms) e sempre igual (enlace AV mantido); 4) QRS em geral estreito; 5) RR regular; 6) RP longo.

Fibrilação atrial:

- Fisiopatologia: hiperautomatismo de várias regiões do átrio ao mesmo tempo, gerando impulsos mais precocemente que o nó sinoatrial.
- Características do ECG: 1) ausência de ondas P; 2) presença de ondas irregulares, denominadas ondas F; 3) QRS estreito; e 4) RR irregular (Figura 3).
- É a arritmia mais frequente no DE e, por isso, é abordada com mais detalhes em capítulo específico.

Flutter atrial:

- Fisiopatologia: circuito de macrorreentrada atrial, na maior parte das vezes no sentido anti-horário.
- O *flutter* atrial típico e comum apresenta um serrilhado regular nas derivações inferiores e significa circuito de reentrada no istmo cavotricuspídeo.
- Características do ECG: 1) ondas F, na maior parte das vezes negativas em D2, D3 e aVF, deixando a linha de base com aspecto serrilhado; 2) frequência das ondas F 250-350 bpm; 3) frequência ventricular mais comum de 150 bpm com condução atrioventricular 2:1, mas pode haver outros padrões de condução ou até condução atrioventricular variável (Figura 4); 4) QRS em geral estreito; 5) sem período isoelétrico entre ondas P.

Taquicardia juncional:

- Fisiopatologia: hiperautomatismo da região onde se encontra o nó atrioventricular.
- Características do ECG: 1) FC >150 bpm; 2) pode haver onda P negativa em D2, D3 e aVF, antes, junto ou depois do complexo QRS; 3) QRS em geral estreito; e 4) RR regular (Figura 5).

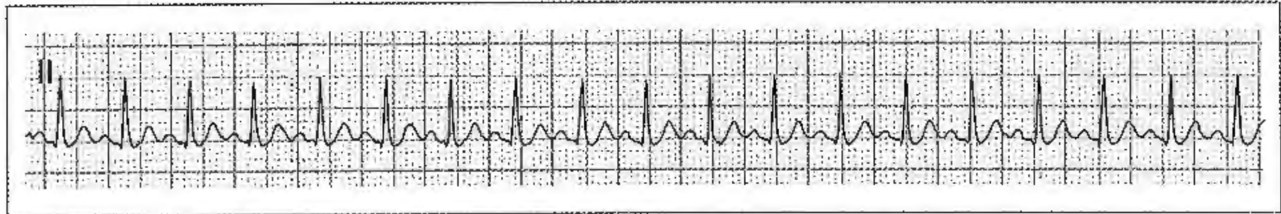


FIGURA 2 Taquicardia sinusal.

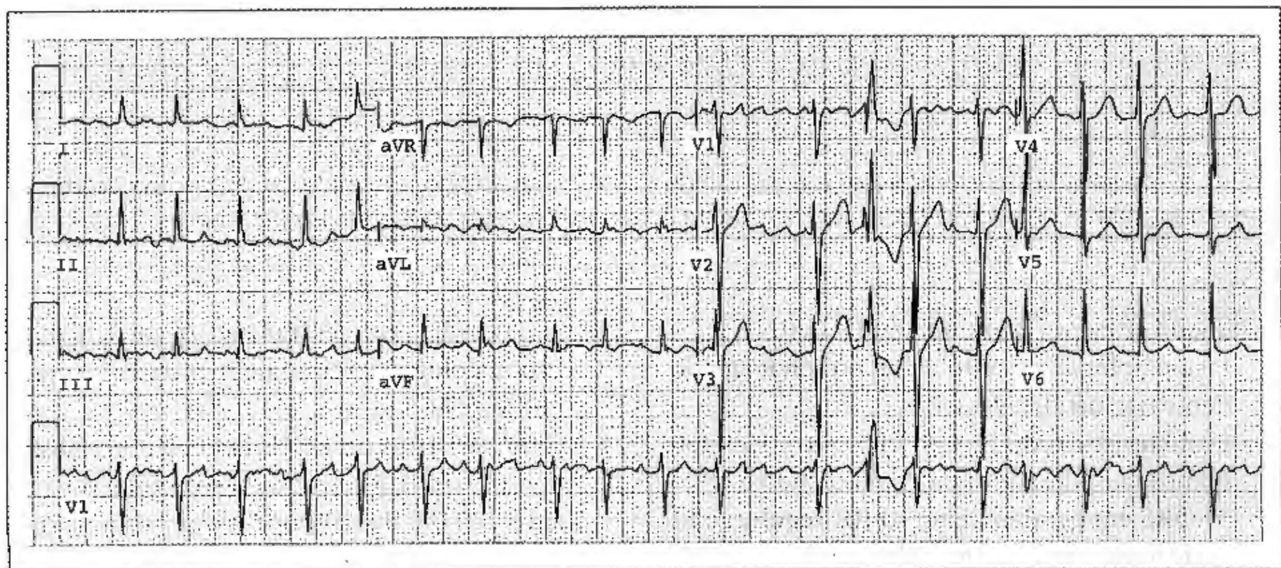


FIGURA 3 Fibrilação atrial (observam-se alguns complexos com morfologia QRS diferente – trata-se do fenômeno de Ashman – ocorre quando há um intervalo RR prolongado, seguido de um intervalo RR curto).

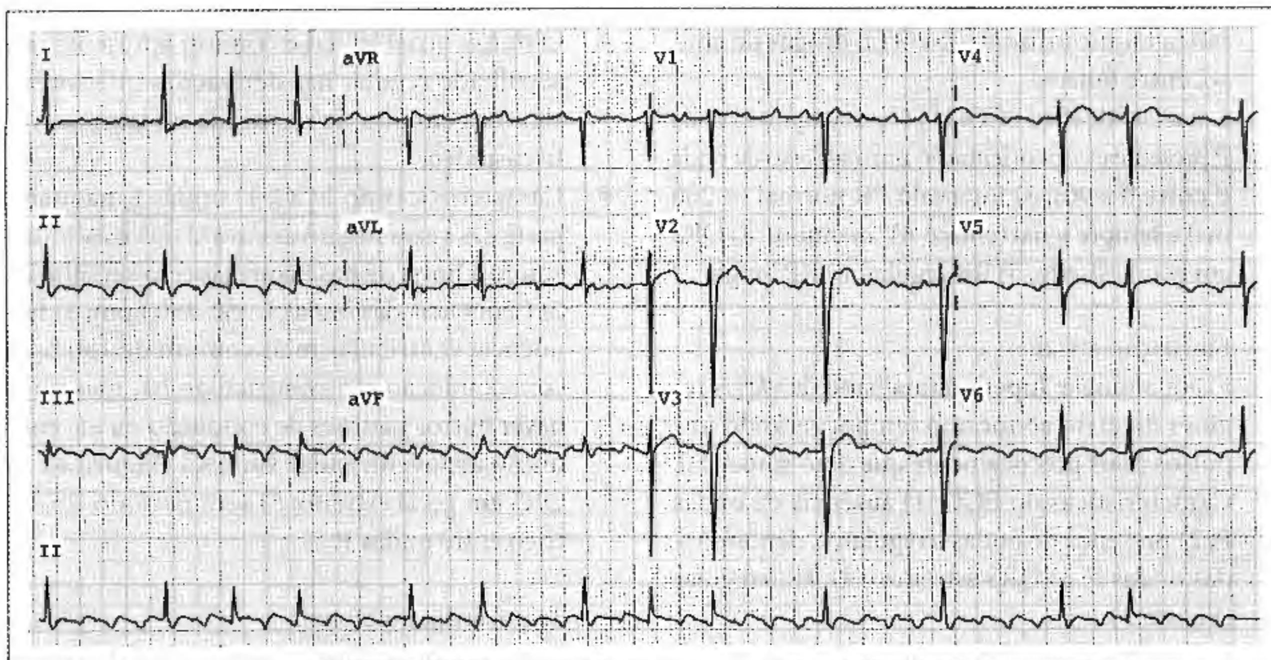


FIGURA 4 *Flutter* atrial com condução atrioventricular variável.

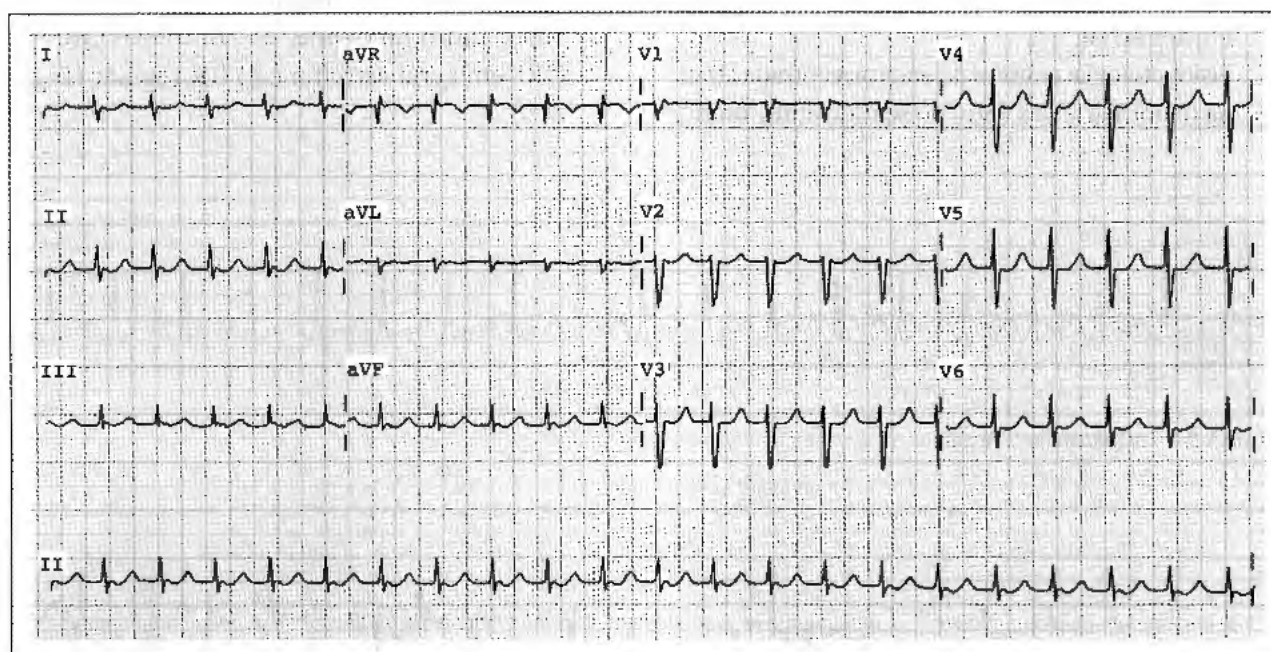


FIGURA 5 Taquicardia juncional. Note a ausência de onda P precedendo o complexo QRS e um discreto infradesnivelamento do segmento ST provavelmente correspondendo a uma onda P retrógrada.

Taquicardia por reentrada nodal (TRN):

- Fisiopatologia: circuito de reentrada formado dentro do nó atrioventricular.
- Características do ECG: 1) FC entre 150-250 bpm; 2) ausência de onda P precedendo o QRS; 3) QRS em geral estreito; 4) RR regular; e 5) pode haver presença de onda pseudo-s em D2/D3 e onda pseudo-r' em V1 – trata-se de onda P retrógrada (intervalo RP < 90 ms) (Figura 6).

Taquicardia por reentrada atrioventricular:

- Fisiopatologia: circuito de reentrada formado por feixe acessório.
- Características do ECG: 1) FC entre 150-250 bpm; 2) onda P retrógrada com intervalo RP entre 90-100 ms; 3) pode haver infra-ST que, na verdade, é a onda P; 4) QRS em geral estreito; e 5) RR regular.

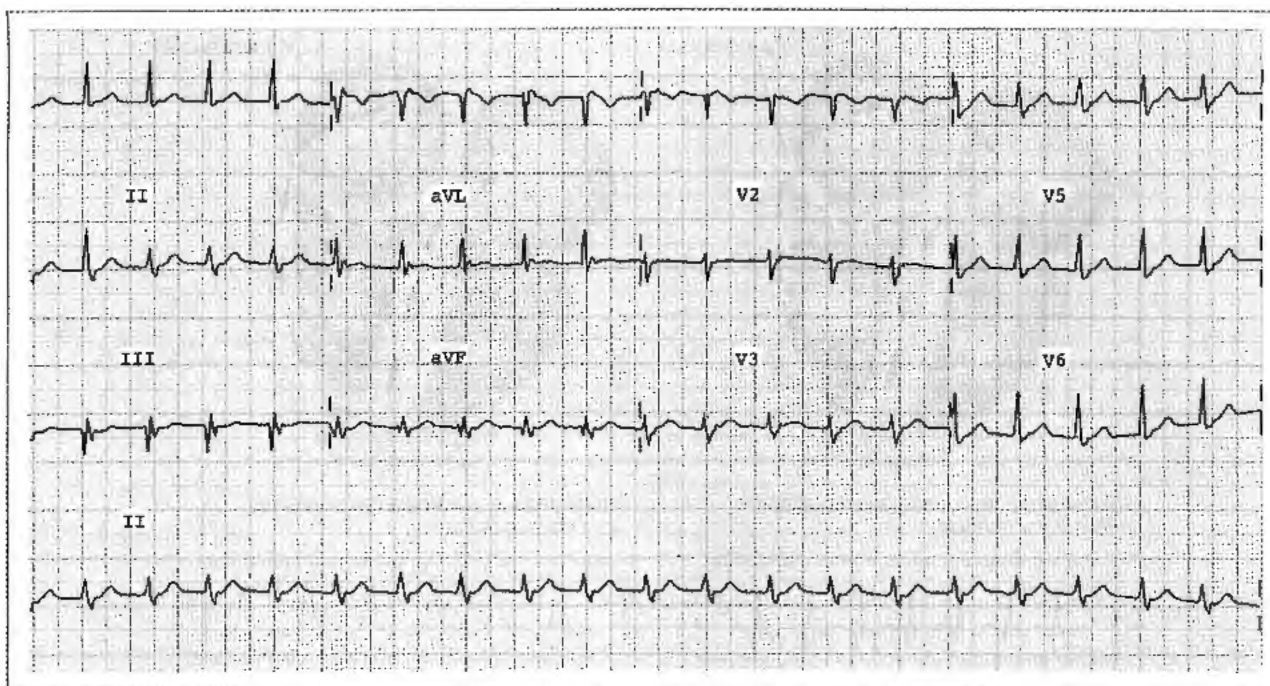


FIGURA 6 Taquicardia de reentrada nodal.

Taquicardia atrial:

- Fisiopatologia: hiperautomatismo de um foco atrial.
- Características do ECG: 1) FC > 100 bpm; 2) eixo da onda p anormal; 3) QRS em geral estreito; 4) RR regular; 5) RP longo; e 6) linha isoelétrica entre ondas P.

Taquicardia atrial multifocal:

- Fisiopatologia: áreas de automatismo que se originam irregular e rapidamente em diversas regiões dos átrios.
- Características do ECG: 1) FC > 100 bpm; 2) presença de pelo menos três tipos diferentes de onda P, sendo pelo menos um tipo invertido em relação aos outros; 3) QRS em geral estreito.
- Frequentemente associada à insuficiência respiratória crônica.

TAQUICARDIA POR REENTRADA ATRIOVENTRICULAR

A via acessória (feixe de Kent) é uma via de condução extranodal que liga o miocárdio do átrio ao ventrículo através de um sulco ou ranhura atrioventricular. Dizemos tratar-se de uma via acessória manifesta quando ela conduz o estímulo de maneira anterógrada, ou seja, o estímulo elétrico passa do átrio para o ventrículo tanto pelo nó atrioventricular como pela via acessória. No eletrocardiograma observamos um encurtamento do intervalo PR (< 120 ms) e a presença de uma onda delta, que corresponde à ativação ventricular pela via acessória antes da condução mais controlada da via natural. Denomina-se via acessória oculta aquela na qual o estímulo conduz apenas de maneira retrógrada, do ventrículo para o átrio, não sendo identificadas alterações no eletrocardiograma de repouso.

A presença de uma via acessória leva com frequência ao aparecimento de taquiarritmias, na medida em que é formado um circuito de reentrada entre a via acessória e as vias de condução especializadas (nó atrioventricular, feixe de His e Purkinje etc.). Como consequência, podemos ter dois tipos de taquicardia reentrante atrioventricular: a ortodrômica e a antidrômica (Figura 7).

Na taquicardia reentrante atrioventricular ortodrômica, o estímulo desce dos átrios para os ventrículos pelo nó atrioventricular e pelo sistema His-Purkinje, retornando para os átrios por meio da via acessória de maneira retrógrada. No eletrocardiograma observamos uma taquicardia de QRS estreito e RR regular, já que a despolarização ventricular se dá por meio das fibras de condução especializadas (condução rápida), podendo, ainda, ser observada uma onda P retrógrada que corresponde à ativação tardia dos átrios pela via acessória. A onda delta desaparece durante essa taquicardia. Na taquicardia antidrômica a despolarização ventricu-

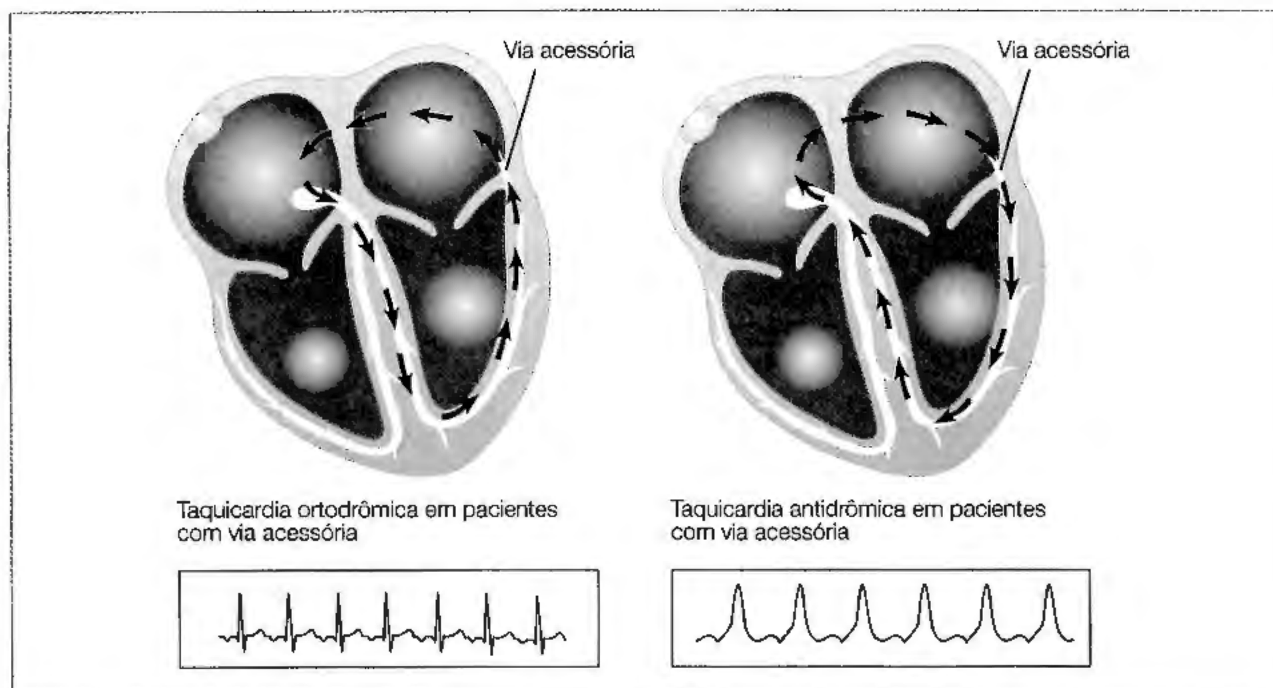


FIGURA 7 Mecanismos de taquicardia de reentrada atrioventricular.

lar ocorre pela via acessória, ou seja, de maneira anisotrópica e, portanto, com QRS alargado. A alça de reentrada se completa de maneira retrógrada pelo nó AV.

ABORDAGEM E TRATAMENTO

As ferramentas para tratamento das taquiarritmias, além da manobra vagal, são medicamentos, cardioversão elétrica e desfibrilação. A cardioversão elétrica externa requer a aplicação de energia (entre 50 e 360 J) entre dois eletrodos. Por definição, a cardioversão ocorre em pacientes com pulso e é sincronizada com o complexo QRS. Quando for realizada sua aplicação, é preciso confirmar que a opção de sincronismo está ativada e que, ao ativar o choque, é necessário esperar alguns instantes até a sincronização com o próximo complexo QRS. A corrente elétrica causa despolarização momentânea da maioria das células cardíacas, permitindo que o nó sinusal se recupere primeiro, reativando sua função de marca-passo. Arritmias por aumento de automatismo são menos efetivamente controladas, uma vez que o estímulo continua presente. A desfibrilação utiliza o mesmo princípio, mas não depende de sincronismo com complexo QRS.

Como mencionado antes, todo paciente com uma taquiarritmia deve ser monitorizado em sala de emergência com realização de eletrocardiograma de 12 derivações imediatamente. Na presença de critérios de instabilidade secundária à arritmia (dor torácica, dispneia, síncope, hipotensão ou rebaixamento do nível de consciência), deve-se prosseguir com a cardioversão elétrica sincronizada, conforme técnica descrita adiante neste capítulo. A arritmia sendo responsável pela instabilidade é incomum. Porém, é mais provável em altas frequências cardíacas (> 160-180 bpm). O quadro mais comum é um paciente com instabilidade por outra razão (p. ex.: sepse), que também apresenta, por exemplo, uma fibrilação atrial. Nesse caso, a conduta envolve o tratamento da sepse, e não a cardioversão da fibrilação atrial.

Na presença de uma taquiarritmia supraventricular estável, devemos observar o intervalo RR: se regular, podemos nos utilizar das manobras vagais para o diagnóstico e tratamento (Tabela 1). A reversão para o ritmo sinusal sugere TRN ou taquicardia atrioventricular (TAV) como etiologias da taquiarritmia supraventricular.

Caso não haja reversão para o ritmo sinusal por meio das estratégias não farmacológicas (manobras vagais), pode-se fazer uso da adenosina, um fármaco que age no nó atrioventricular interrompendo a condução do impulso elétrico proveniente dos átrios. Devem ser administrados 6 mg da droga com 20 mL de soro fisiológico, uma vez que sua meia-vida é muito curta (segundos). A dose pode ser repetida até duas vezes, caso não haja sucesso (com 12 e

TABELA 1 Técnicas das manobras vagais

Compressão dos seios carotídeos	Comprimir continuamente uma das carótidas, na região do ângulo da mandíbula, por pelo menos 10 s. Deve-se auscultar a artéria antes do procedimento e, se houver presença de sopro, a manobra é contraindicada pelo risco de instabilizar uma placa aterosclerótica
Manobra de Valsalva	Solicitar que o paciente faça contração abdominal sustentada, assoprando uma seringa vazia de 20 mL, tentando movimentar o êmbolo. Alternativamente, o médico pode fazer uma leve compressão abdominal com sua mão e pedir para o paciente empurrar a mão para cima
Manobra de Valsalva modificada	Solicitar que o paciente faça a manobra de Valsalva mencionada por 15 s, mas sentado a 45°. Depois abaixa-se a cabeceira para 0°, elevando os membros do indivíduo passivamente a 45° por mais 15 s. A taxa de sucesso dessa manobra, relatada no estudo Revert, é maior: 43%

18 mg). Também é fundamental explicar ao paciente antes da infusão que essa medicação causa um desconforto importante (alguns pacientes descrevem uma sensação de morte iminente). No caso de pacientes jovens (ou daqueles que sabidamente não têm cardiopatia estrutural) com TRN, uma excelente alternativa ao tratamento, em vez da adenosina, são os bloqueadores de canal de cálcio administrados de maneira endovenosa (diltiazem e verapamil), pois revertem a reentrada sem a sensação ruim provocada pela adenosina.

Na medida em que a adenosina bloqueia a condução atrioventricular, podemos observar a alteração da linha de base durante a infusão do fármaco através de um eletrocardiograma contínuo, evidenciando o distúrbio elétrico por trás da taquicardia supraventricular (p. ex., fibrilação atrial, *flutter* etc.). Assim como nas manobras vagais, reversão para ritmo sinusal também sugere TRN e TAV como distúrbios de base (Figura 8).

O betabloqueador e os bloqueadores de canal de cálcio (medicações que bloqueiam apenas o nó AV)

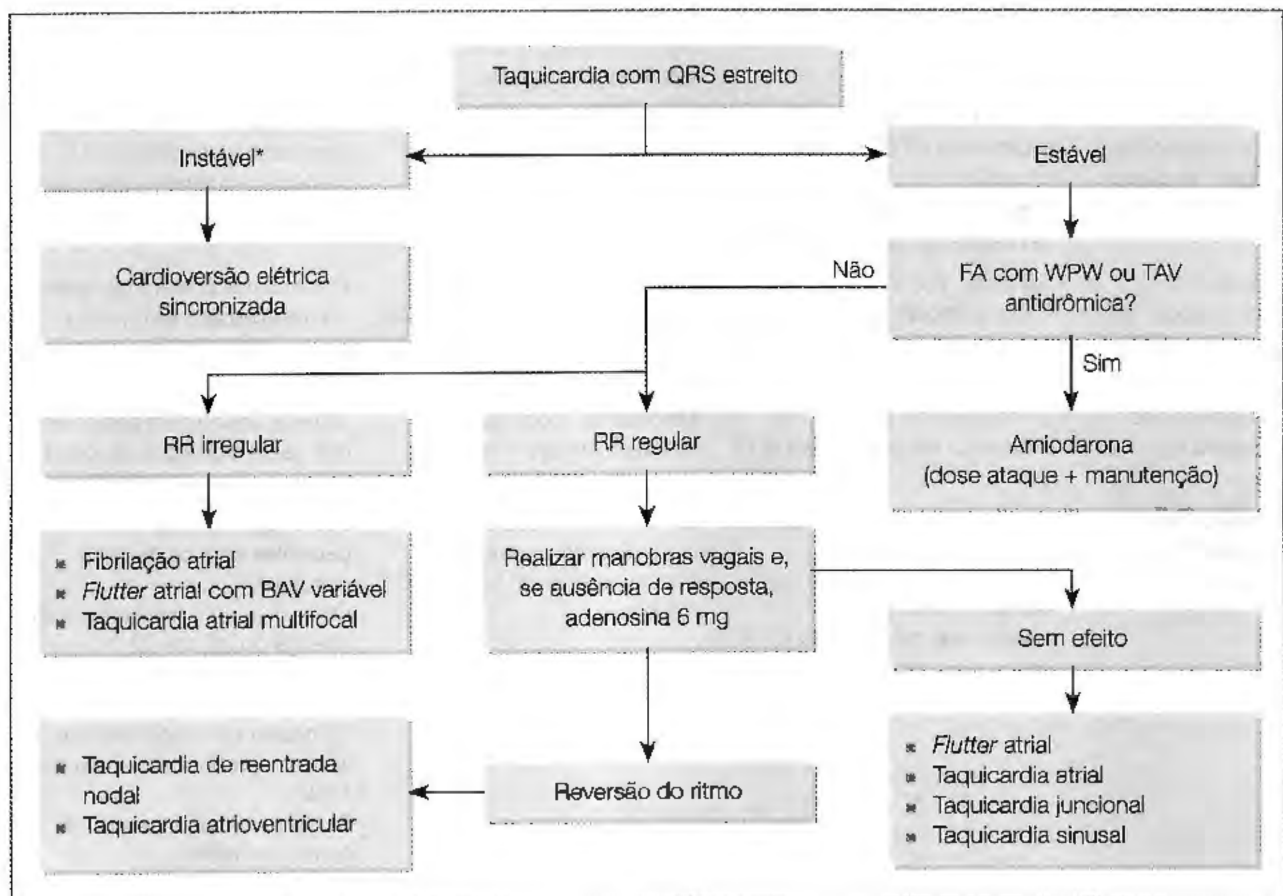


FIGURA 8 Tratamento das taquiarritmias supraventriculares.

* Instabilidade secundária à taquicardia. BAV: bloqueio atrioventricular; FA: fibrilação atrial; TAV: taquicardia atrioventricular; WPW: Wolff-Parkinson-White.

não são indicados em Wolff-Parkinson-White, na medida em que o bloqueio da condução atrioventricular direciona a reentrada para o feixe acessório. Como o feixe acessório pode conduzir o estímulo atrial muito rápido, isso pode se traduzir em fibrilação ventricular.

Não havendo reversão da taquiarritmia supraventricular com essas estratégias, assumimos que se trata de mecanismo por automatismo ou então reentrada que não envolve o nó atrioventricular (p. ex.: fibrilação atrial, *flutter*, taquicardia sinusal etc.), sendo indicado controle da FC com drogas específicas (Tabela 2).

REVERSÃO DO RITMO *VERSUS* CONTROLE DE FREQUÊNCIA

Tanto na fibrilação atrial como no *flutter*, existe maior risco de formação de trombo nos átrios e, consequentemente, de tromboembolismo. No entanto, estudos têm demonstrado que reverter a taquiarritmia no DE não diminui a mortalidade ou a incidência de eventos adversos, incluindo acidente vascular cerebral (AVC), se comparado com controle de frequência a longo prazo.

Assim sendo, tomamos a seguinte conduta diante de um paciente com fibrilação atrial ou *flutter*:

1. Paciente estável hemodinamicamente com *flutter* de aparecimento recente (< 48 h):
   A. Cardioversão elétrica sincronizada, geralmente revertida com baixa dose de energia 50-100 J (monofásico ou bifásico).
   B. Cardioversão farmacológica: dofetilida oral ou ibutilida EV (ambas estão associadas a maior incidência de outras taquiarritmias (p. ex.: *torsades de pointes*) ainda não estão disponíveis no Brasil.
2. Paciente estável hemodinamicamente e *flutter* com mais de 48 h de duração ou de data indeterminada.

TABELA 2 Principais antiarrítmicos usados no manejo das taquicardias supraventriculares

Fármaco	Modo de administração	Efeitos colaterais	Observações
Metoprolol (betabloqueador)	5 mg, EV, lentamente (repetir, se necessário, até a dose máxima de 15 mg)	Bradicardia, hipotensão, broncoespasmo, descompensação da insuficiência cardíaca	Tomar cuidado com pacientes hemodinamicamente limítrofes, com IC sistólica
Diltiazem (bloqueador de canal de cálcio)	15-20 mg (0,15 mg/kg), EV, diluídos em SF 0,9%, em 15 min Pode-se repetir dose de 20-25 mg (0,35 mg/kg), se necessário	Bradicardia, hipotensão e descompensação da insuficiência cardíaca	Tomar cuidado com pacientes com cardiopatia estrutural e hemodinamicamente limítrofes
Verapamil (bloqueador de canal de cálcio)	2,5-5 mg, EV, em 3 min Pode-se repetir, se necessário, dose de 5-10 mg após 30 min	Bradicardia, hipotensão e descompensação da IC (maior risco quando comparado ao diltiazem)	É contraindicado em pacientes com cardiopatia estrutural e possui interação com diversos fármacos
Deslanosídeo (digitálico)	0,4 mg, EV, em *bolus* Repetir, se necessário, após 15 min	Bradicardia, bloqueios atrioventriculares e náuseas	Tomar cuidado com pacientes que usam digitálicos de forma contínua (risco de intoxicação)
Amiodarona (antiarrítmico classe III*)	150 mg diluídos em 100 mL de SG 5%, EV, em 10 min Dependendo da arritmia, pode ser necessária dose de manutenção (360 mg em 6 h + 540 mg em 18 h)	Bradicardia, hipotensão, bloqueios atrioventriculares, prolongamento do intervalo QT e flebite	É a droga de escolha em pacientes com cardiopatia estrutural Evitar usar com pacientes com doença do nó sinusal, *bloqueios* AV, hepatopatias, doenças pulmonares agudas Se houver uso concomitante de warfarina, reduzir sua dose em 50% Também interage com vários outros fármacos
Magnésio	2 g EV em 15 min	Hipotensão e *flushing* (principalmente se feito rapidamente)	Evitar usar em pacientes com doença renal, por se acumular no organismo

* Classificação de Vaughan-Williams. AV: atrioventricular; IC: insuficiência cardíaca.

A. Cardioversão elétrica sincronizada apenas se ECG transesofágico não mostrar trombo atrial, seguida de anticoagulação por 4 semanas.
B. Anticoagulação efetiva por 3 semanas, seguida de cardioversão elétrica sincronizada, seguida de anticoagulação por mais 4 semanas.
C. Controle da FC e anticoagulação por tempo indeterminado.

O controle da FC pode ser feito por meio de betabloqueadores, verapamil ou diltiazem, dando-se preferência a este último no caso de pacientes sem cardiopatias de base por conta de sua maior eficácia e segurança. Nos pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida, antecedentes de síndrome de pré-excitação (Wolff-Parkinson-White) ou com quadro hemodinâmico limítrofe, devemos dar preferência à amiodarona por sua menor chance de causar hipotensão. Vale a pena ressaltar que, em Wolff-Parkinson-White com condução antidrômica, o uso de betabloqueadores pode se transformar em fibrilação ventricular, devendo sempre ser tratado como taquicardia ventricular na presença de dúvida diagnóstica.

TAQUICARDIAS VENTRICULARES

São muito menos frequentes que as taquicardias supraventriculares, no entanto, representam maior gravidade. Comumente estão associadas a miocardiopatias (dilatada, hipertrófica, doença de Chagas, estenose aórtica etc.) e representam uma complicação importante do infarto agudo do miocárdio (IAM). Podem ser classificadas em monomórficas ou polimórficas.

Taquicardia ventricular monomórfica:

- Características do ECG: 1) FC > 150 bpm; 2) dissociação entre as ondas P e o complexo QRS; 3) QRS alargado, com a mesma morfologia; e 4) RR regular.

Taquicardia ventricular polimórfica:

- Características do ECG: 1) FC > 150 bpm; 2) dissociação entre as ondas P e o complexo QRS; 3) QRS alargado, com morfologias diferentes; e 4) RR regular.
- *Torsades de pointes* é um tipo de TV polimórfica na qual há alternância da polaridade e da amplitude do complexo QRS, como se as pontas do traçado de ECG fossem torcidas. Pode ser causada por condições que levam a um aumento do intervalo QTc (medicações, distúrbios hidroeletrolíticos, síndrome do QT longo congênito etc.).

TRATAMENTO

Assim como nas taquicardias supraventriculares, todo paciente com taquiarritmia ventricular deve ser levado para a sala de emergência e mantido monitorizado, visto que com frequência pode haver degeneração para um ritmo de parada cardiorrespiratória, como fibrilação ventricular.

Nas taquicardias ventriculares monomórficas instáveis com pulso devemos realizar cardioversão elétrica sincronizada a princípio com 100 J, podendo-se aumentar a carga progressivamente em caso de falha de restabelecimento de ritmo sinusal.

Nas taquicardias monomórficas com intervalos RR regulares e estáveis há a possibilidade de tentar adenosina antes da cardioversão, uma vez que 20% das taquicardias de QRS largo correspondem a ta-

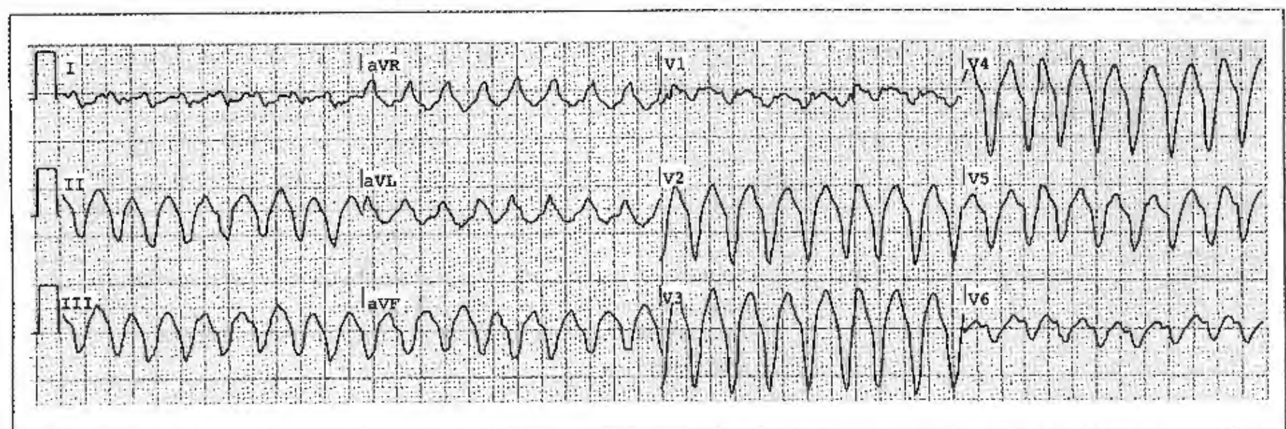


FIGURA 9 Taquicardia ventricular monomórfica.

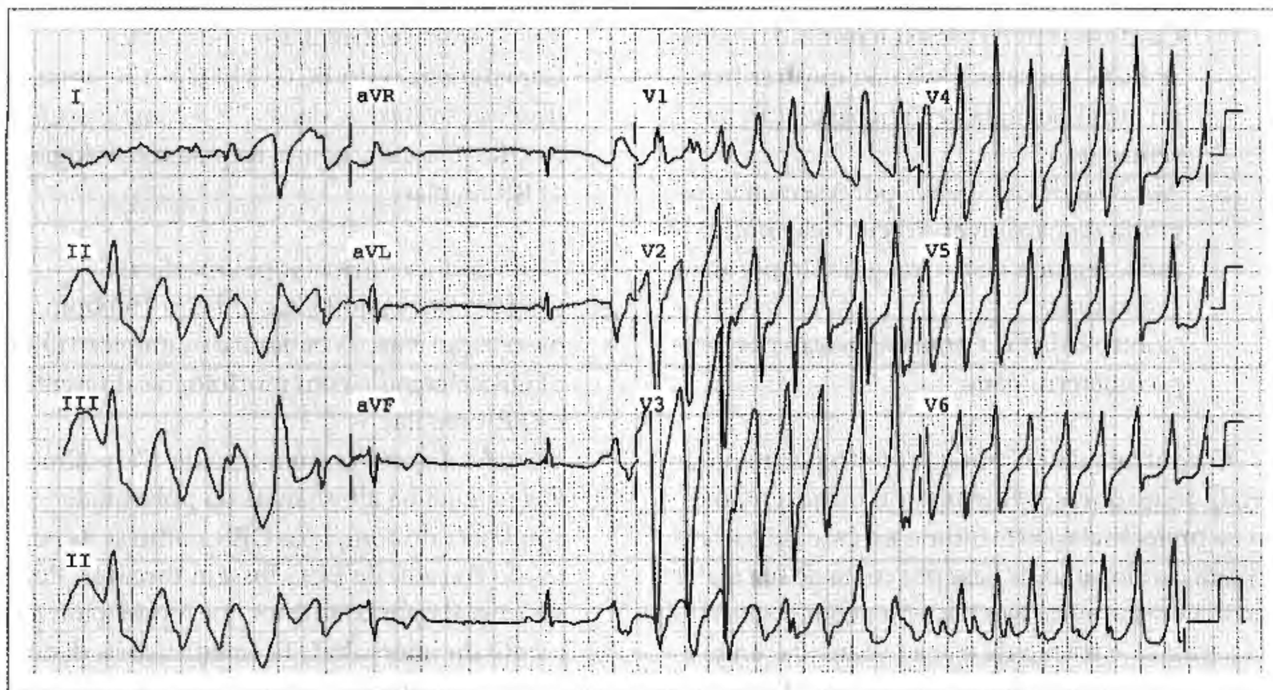


FIGURA 10 Taquicardia ventricular polimórfica.

quicardias supraventriculares com aberrância de condução. Outra possibilidade é usar os critérios específicos para tentar diferenciar essas duas situações, embora, segundo as novas diretrizes do suporte avançado de vida cardiovascular, isso não seja recomendado.

Caso a taquicardia não seja revertida com adenosina, pode-se tentar cardioversão elétrica ou farmacológica por meio de drogas antiarrítmicas (p. ex.: amiodarona em dose de ataque e manutenção) (Tabela 3). Se o paciente for diagnosticado com síndrome coronariana aguda devemos iniciar o tratamento farmacológico específico e encaminhá-lo para cineangiocoronariografia de urgência.

Por fim, na presença de uma taquicardia ventricular polimórfica com QT prolongado, devemos providenciar uma desfibrilação com 360 J, sem sincronização do aparelho. Também deve ser administrado sulfato de magnésio 2 g, EV, em 15 min, sendo este o tratamento de escolha. Após o retorno ao ritmo sinusal, se a FC se mantiver abaixo de 100 bpm, recomenda-se passagem de marca-passo transvenoso, uma vez que, quanto maior a FC, menor a probabilidade de o paciente voltar a apresentar *torsades de pointes*.

TABELA 3 Principais antiarrítmicos usados no manejo das taquicardias ventriculares

Fármaco	Modo de administração	Efeitos colaterais	Observações
Amiodarona (antiarrítmico classe III)	300 mg diluídos em 100 mL de SG 5%, EV, em 30 min Dependendo da arritmia, pode ser necessária dose de manutenção (360 mg em 6 h + 540 mg em 18 h)	Bradicardia, hipotensão, bloqueios atrioventriculares, prolongamento do intervalo QT e flebite	É a droga de escolha no caso de pacientes com cardiopatia estrutural Evitar usar em pacientes com doença do nó sinusal, bloqueios AV, hepatopatias, doenças pulmonares agudas Se houver uso concomitante de warfarina, reduzir sua dose em 50% Também interage com vários outros fármacos
Lidocaína	1 mg/kg, EV, em 2-5 min	Hipotensão, depressão respiratória, agitação psicomotora, convulsões, neuropatia	Apresenta baixa taxa de reversão (20-30%) Evitar usar em pacientes com hepatopatias Idosos são mais suscetíveis a complicações

AV: atrioventriculares; SG: soro glicosado.

TAQUICARDIA VENTRICULAR *VERSUS* TAQUICARDIA SUPRAVENTRICULAR COM CONDUÇÃO ANORMAL

Como dito no início do capítulo, o diagnóstico de taquicardia ventricular muitas vezes pode ser confundido com taquicardia supraventricular com aberrância de condução. Para diferenciar essas duas causas alguns critérios podem ser utilizados, sendo os mais conhecidos o de Brugada e o de Vereckei. Desde 2015 o Dr. Francisco Santos propôs um novo algoritmo, baseado em perguntas mais simples, que está descrito a seguir:

1. Passo 1: as derivações D1, D2, V1 e V6 apresentam polaridade com predominância negativa? Se sim, trata-se de uma TV.
2. Passo 2: pelo menos 3 das 4 derivações mencionadas apresentam polaridade com predominância negativa? Se sim, trata-se de uma TV.
3. Passo 3: pelo menos 2 das 4 derivações mencionadas apresentam polaridade com predominância negativa, incluindo D1 ou V6? Se sim, trata-se de uma TV.
4. Caso a resposta seja "não" para todas as perguntas, trata-se de uma taquicardia supraventricular com condução anormal.

Critérios de Brugada para taquicardia ventricular – a resposta sim para qualquer pergunta define taquicardia ventricular:

1. Ausência de onda RS em todas as precordiais (ou seja, derivações todas negativas ou todas positivas)?
2. Intervalo RS maior que 100 ms em pelo menos uma derivação?
3. Dissociação atrioventricular presente?
4. Critérios morfológicos de TV?
   A. Onda R dominante em V1 – morfologia semelhante a bloqueio de ramo direito.
      i. V1:
         1. R monofásico.
         2. Empastamento na descendente da onda R.
         3. Complexo qR.
      ii. V6:
         1. Complexo QS.
         2. Razão R sobre S < 1 (onda R pequena e onda S profunda) e desvio do eixo para a esquerda.
   B. Onda S dominante em V1 – morfologia semelhante a bloqueio de ramo esquerdo.
      i. V1:
         1. Onda R > 30-40 ms.
         2. Empastamento da onda S.
         3. Intervalo RS > 60-70 ms (início da onda R ao nadir da onda S).
      ii. V6:
         1. Complexo QS.
         2. Complexo qR.

LITERATURA RECOMENDADA

1. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). J Am Coll Cardiol. 2006;48(5):e247-346.
2. Appelboam A, Reuben A, Mann C, Gagg J, Ewings P, Barton A, et al. Postural modification to the standard Valsalva maneuvre for emergency treatment of supraventricular tachycardias (REVERT): a randomised controlled trial. Lancet. 2015;386(10005):1747-53.
3. Brady WJ, et al. Cardiac rhythm disturbances. In: Tintinalli JE. Tintinalli's emergency medicine. 8. ed. New York: McGraw-Hill; 2016. p. 112-34.
4. Chang M, Wrenn K. Adenosine dose should be less when administered through a central line. J Emerg Med. 2002;22(2):195-8.
5. Delacrétaz E. Supraventricular tachycardia. NEJM. 2006;354:1039-51.
6. deSouza IS, et al. Antidysrhythmic drug therapy for the termination of stable, monomorphic ventricular tachycardia: a systematic review. Emerg Med J. 2015;32:161-7.
7. Eckardt L, Breithardt G, Kirchhof P. Approach to wide complex tachycardias in patients without structural heart disease. Heart. 2006;92:704-11.
8. Ganz LI, et al. Clinical manifestations, diagnosis, and evaluation of nerrow QRS complex tachycardias. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com.
9. Ganz LI, et al. Wide QRS complex tachycardias: Approach to management. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com.
10. Helton MR. Diagnosis and management of common types of supraventricular tachycardia. Am Fam Physician. 2015 Nov I;92(9):793-800.
11. Long B, Koyfman A. Best clinical practice: emergency medicine management of stable monomorphic ventricular tachycardia. J Emerg Med. 2017;52:484-92.
12. Miller JM, Zipes DP. Therapy for cardiac arrhythmias. In: Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovasculer medicine. 10. ed. Philedelphia: Elsevier; 2015. p. 685-720.
13. Prutkin JM, et al. Overview of the acute management of tachyarrhythmias. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com.

14. Santos Neto FR. Análise de um novo critério de interpretação no diagnóstico diferencial das taquicardias de complexo QRS largo [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.
15. Scheuermeyer FX, et al. Emergency department patients with atrial fibrillation or flutter and an acute underlying medical illness may not benefit from attempts to control rate or rhythm. Ann Emerg Med. 2015;65:511-22.
16. Soeiro AM, Leal TCAT, Accorsi TAD, Gualandro DM, Oliveira Junior M, Kalil Filho R. Taquicardias supraventriculares. In: Soeiro AM, et al. Manual da residência em Cardiologia. 1. ed. Barueri: Manole; 2016. v. 1. p. 555-72.

37

Bradicardias

Marcela Santana Devido

Pontos importantes

- O eletrocardiograma (ECG) é o exame de eleição inicial para o diagnóstico de bradicardias.
- Maior prevalência em idosos.
- Não necessariamente têm significado patológico.
- Condição comumente encontrada no departamento de emergência e que pode resultar em instabilidade hemodinâmica, necessitando de rápido diagnóstico e intervenção.
- Raramente é a queixa do paciente que procura a emergência, mas sim o resultado de uma condição clínica subjacente e muitas vezes merece investigação complementar.
- O paciente pode apresentar-se à emergência com queixa de confusão mental, síncope, tontura, dor torácica ou dispneia.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

As bradicardias ou bradiarritmias caracterizam-se por frequência cardíaca (FC) baixa. Pode ser considerada absoluta quando menor do que 60 bpm ou relativa quando o paciente apresenta necessidade de débito cardíaco aumentado e frequência cardíaca inapropriada à sua condição clínica (p. ex., em torno de 60 bpm no choque séptico ou hipovolemia).

A bradicardia pode ser considerada normal em pessoas jovens com bom condicionamento físico. Atletas comumente apresentam frequência cardíaca abaixo de 50 bpm sem repercussão hemodinâmica. Também pode ser considerada normal em algumas situações de tônus vagal excessivo, como no pós-prandial de refeições copiosas, durante o sono, durante a passagem de sonda nasogástrica ou durante situações de estresse (por exemplo, coleta de sangue em alguns indivíduos). A bradicardia é considerada patológica apenas quando há repercussões hemodinâmicas na condição do paciente.

ETIOLOGIA, FISIOPATOLOGIA E FATORES DE RISCO

Todos os miócitos têm capacidade de despolarização espontânea, conhecida por automatismo. Há, no entanto, um grupo de células do coração diferenciadas nas quais o automatismo é maior, conhecido por sistema de condução, que é constituído pelo nó sinoatrial (NSA) e nó atrioventricular (NAV) e sistema His-Purkinje (SHP). O NSA localiza-se no teto do átrio direito, próximo à desembocadura da veia cava superior e é o local onde as células cardíacas dispõem de maior automatismo. Em condições normais, o impulso elétrico é originado no NSA, que envia o impulso ao átrio esquerdo através de células denominadas feixes de Bachman. A despolarização segue então por células específicas até o NAV e então ao SHP, que se divide em ramos direito e esquerdo. Quanto mais próxima do NSA, maior o automatismo de determinada célula cardíaca e maior a frequência cardíaca que esta será capaz de gerar.

Quando uma região alta do sistema de condução é acometida, incapaz de desempenhar sua função, a região imediatamente abaixo assume o comando. Assim, quanto mais distante o acometimento estiver do NSA, mais acentuada será a bradicardia. A depender da localização da lesão o bloqueio poderá ser classificado como supra-hissiano (alto) ou infra-hissiano (baixo).

CLASSIFICAÇÃO

Bradicardia sinusal

Nessa situação, o ritmo cardíaco é considerado normal, apenas a FC é mais baixa.

O impulso cardíaco é gerado no NSA e, portanto, há onda P, a qual terá orientação normal (+30° a +90°, positiva em DI, DII, DIII e aVF).

A cada onda P procede-se um complexo QRS.

Normalmente a bradicardia sinusal não tem significado patológico quando encontrada em jovens com bom condicionamento físico. Pode também ser vista em outras situações de aumento do tônus vagal como passagem de sonda nasogástrica (SNG), coleta de sangue, após refeições copiosas, vômitos, compressão do seio carotídeo ou situações nas quais há hipertensão intracraniana associada (trauma, tumores, sangramentos, meningites, acidentes vasculares isquêmicos).

A bradicardia sinusal pode ser consequência do uso de determinadas drogas como betabloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio, lítio, antiarrítmicos, clonidina e digoxina.

A bradicardia é considerada patológica quando causa repercussões hemodinâmicas, ou seja, quando a baixa frequência cardíaca impede um aumento necessário do débito cardíaco.

Quando presente em idosos, deve chamar a atenção para a possibilidade de doença do nó sinusal (DNS). A DNS normalmente é de etiologia degenerativa e decorrente do comprometimento estrutural do NSA, cujas células sofrem substituição por tecido fibroso e/ou gorduroso. É mais prevalente em mulheres acima dos 60 anos de idade, mas também pode ocorrer esporadicamente em jovens (forma idiopática). Pode ser acompanhada de pausas maiores do que 3 s e bloqueio sinoatrial ou alternância com períodos de taquiarritmias supraventriculares (síndrome bradi-taqui). O tratamento costuma ser o implante de marca-passo definitivo.

O desparecimento súbito de ondas P em um ECG deve levantar a suspeita de bloqueio sinoatrial. Nessa situação há atividade sinusal normal, mas esta não consegue ultrapassar a junção sinoatrial e não atinge os átrios. De forma semelhante aos bloqueios atrioventriculares, os bloqueios sinoatriais podem ser classificados em três tipos:

- 1° grau: há retardo do estímulo sinusal no tecido atrial, mas ele progride (não detectado no ECG de superfície).
- 2° grau:
  - Tipo I (Wenckenbach sinoatrial): encurtamento gradual do intervalo PP antes da pausa sinusal.
  - Tipo II: pausas sinusais súbitas são precedidas por intervalos PP regulares. As falhas são geralmente o dobro (podem ser múltiplos) do intervalo PP precedente e é a única BSA de que pode se suspeitar no eletrocardiograma de superfície.
- 3° grau: bloqueio total da passagem dos estímulos sinusais pela junção sinoatrial no qual ocorrem pausas sinusais seguidas de batimentos de escapes.

Bradicardia atrial

A bradicardia atrial é semelhante à bradicardia sinusal, mas a orientação da onda P é diferente da sinusal. Normalmente o ritmo atrial ectópico localiza-se próximo do NSA e a diferenciação para uma bradicardia sinusal exige atenção.

Bradicardia juncional

Na bradicardia juncional não há visualização de onda P precedendo o QRS ou, se ela ocorre, está localizada retrogradamente. Esse ritmo é originado quando as células do NAV são as de maior automatismo e assumem o ritmo diante de uma disfunção do NSA.

Bloqueios atrioventriculares

Nos bloqueios atrioventriculares (BAV), a falha de condução ocorre justamente na passagem do impulso elétrico na transição entre átrios e ventrículos, ou seja, o defeito encontra-se entre o NAV e o SHP e/ou seus ramos. Essa falha pode ser contínua ou intermitente e é diagnosticada pelo ECG de superfície. A relação entre as ondas P (resultantes da despolarização atrial) e o complexo QRS (resultante da despolarização ventricular) é o que determina a classificação do bloqueio.

Podem ser classificados em três tipos:

- 1° grau: toda P é precedida por um QRS, ou seja, para cada despolarização atrial há uma despolarização ventricular e a FC é normal; a peculiaridade do BAV de 1° grau é a presença de intervalo PR superior a 200 ms. Ocorre apenas um atraso na condução do NAV, mas sem repercussão patológica.
- 2° grau:

  - Mobitz I: há um aumento progressivo do intervalo PR até que uma onda P não é conduzida por QRS (fenômeno de Weckenbach). É considerado um bloqueio "alto" e sua ocorrência também não gera repercussões hemodinâmicas. O aumento progressivo do intervalo PR não é uniforme batimento a batimento. Na prática, considera-se Mobitz I se o intervalo PR que precede a onda P bloqueada é maior que o intervalo PR posterior ao bloqueio.
  - Mobitz II: ocorre uma súbita interrupção da condução atrioventricular, a qual não é precedida pelo aumento progressivo do intervalo PR. É considerado um bloqueio "baixo" e pode evoluir para o bloqueio atrioventricular total. Caso não haja causa reversível associada (isquemia, distúrbio eletrolítico ou uso de medicação cronotrópica negativa), está indicado o implante de marca-passo definitivo, independentemente de instabilidade hemodinâmica.
- 3° grau: também conhecido por bloqueio atrioventricular total (BAVT), caracteriza-se pela completa dissociação entre a onda P e o QRS. O ritmo de escape ventricular costuma ser em menor frequência do que a frequência das ondas Ps. Os intervalos P-P e R-R são regulares, mas podem ser diferentes e são dessincronizados.
- Quanto mais próximo do NAV for o escape ventricular, maior a FC e mais estreito o QRS. Já quando o escape ventricular provém do SHP, a FC será abaixo de 40 bpm e o QRS > 120 ms.
  - O BAVT pode ser congênito, secundário à isquemia, doença valvar, complicação de pós-operatório de cirurgia cardíaca, secundário a miocardiopatias ou doenças neurodegenerativas.
  - Pode haver BAVT mesmo quando não há despolarização atrial (p. ex., na fibrilação atrial). Nesse caso, haverá linha de base isoelétrica (sem ondas P) ou com ondas f de fibrilação atrial e complexos QRS regulares e bradicárdicos (FA com BAVT é um rimo regular).
  - A dissociação atrioventricular é diagnóstico diferencial de BAVT. Nessa condição, os átrios e ventrículos atuam independentemente um do outro. Ocorre quando o nó AV ou local mais baixo no sistema de condução assume frequência maior que do NSA. Em geral, quando o ritmo atrial é maior que o ritmo ventricular, trata-se de BAVT.

ACHADOS CLÍNICOS

A bradicardia desencadeará sintomas normalmente quando a FC estiver abaixo de 50 bpm. O paciente pode apresentar-se ao pronto-socorro com queixa de confusão mental, síncope, pré-síncope, fraqueza inespecífica, dispneia ou dor torácica.

A história clínica direcionada é importante e o uso de medicações deve ser detalhado. Também é importante questionar condições clínicas subjacentes como disfunção renal ou intervenção cardíaca prévia.

A bradicardia também pode não ser a causa nem a consequência da procura do paciente ao serviço de saúde, sendo incidentalmente diagnosticada ao exame físico.

Em todas as circunstâncias faz-se necessário exame físico cuidadoso, o qual deve incluir palpação de pulsos, medida da pressão arterial, avaliação da perfusão periférica, ausculta cardíaca e exame neurológico sumário.

EXAMES COMPLEMENTARES

Na emergência, certamente o ECG de 12 derivações é o exame de maior valia. Rápido, de baixa complexidade e acessível, permite a rápida identificação de um BAV avançado e possibilita o início de seu tratamento.

Já as bradicardias estáveis encaminhadas para avaliação cardiológica ambulatorial podem requerer avaliação complementar através de outros exames como Holter, monitor de eventos, teste de ergométrico, *tilt-test* e até mesmo estudo eletrofisiológico.

Na emergência, além da realização do ECG, outros exames podem também ser necessários de acordo com o quadro clínico do paciente: eletrólitos, função renal, gasometria, troponina, função tireoidiana, ecocardiograma e dosagem de antiarrítmicos, conforme a suspeita clínica.

O exame físico, a história clínica e os exames complementares devem ser direcionados para a identificação da etiologia da bradicardia e, após estabilização hemodinâmica do paciente, direcionar o seu tratamento.

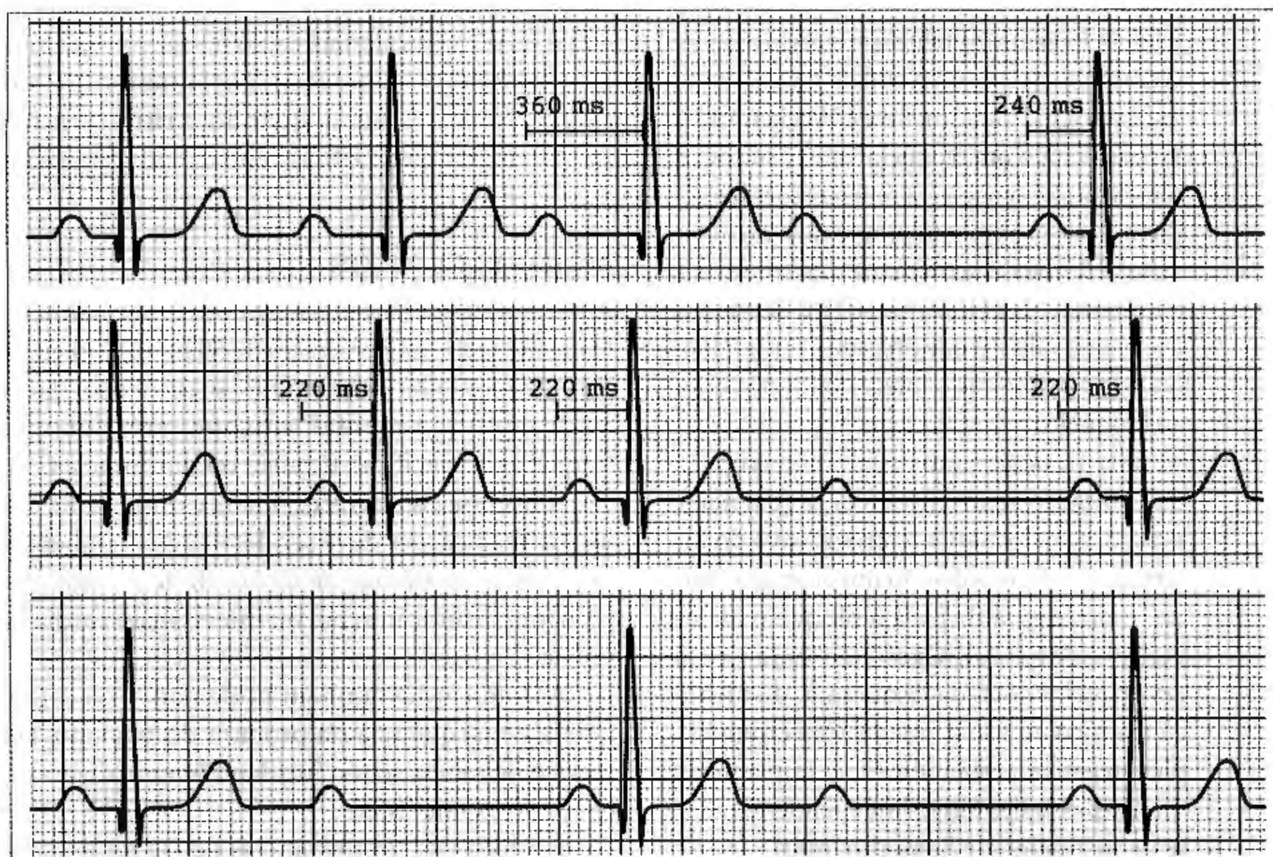


FIGURA 1 Formas de bloqueio atrioventricular de segundo grau. No primeiro eletrocardiograma (ECG) o intervalo PR gradualmente aumenta até ser bloqueado. No batimento pré-bloqueio o intervalo PR é maior (240 ms) do que no batimento após bloqueio (360 ms), o que define bloqueio atrioventricular (BAV) Mobitz I ou Wenckebach. No segundo ECG o intervalo PR é constante, o intervalo PP é constante e uma onda P aleatoriamente é bloqueada, o que define BAV Mobitz II. No terceiro ECG uma onda P é bloqueada para cada onda P que conduz. Não é possível definir se é Mobitz I ou II.

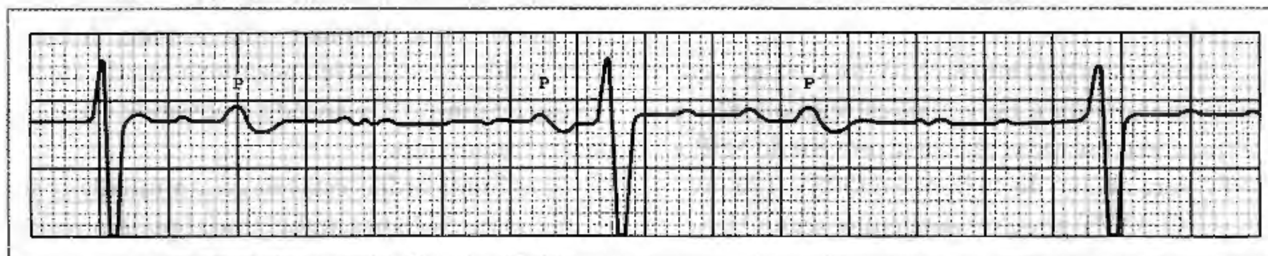


FIGURA 2 Observam-se ondas P com intervalos PP constantes mas sem enlace AV (não há relação entre a onda P e os complexos QRS, o que define o bloqueio atrioventricular total).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Bradicardia do atleta

Atletas com bom condicionamento físico podem apresentar bradicardia. A bradicardia mais comum nesse grupo é a bradicardia sinusal, mas arritmia sinusal, marca-passo atrial mutável, pausas sinusais, BAV de 1° grau e até BAV de 2° grau são descritos em maior frequência nesse grupo de pessoas. Deve-se partir para a investigação de diagnósticos diferenciais e investigação detalhada apenas quando há presença de sintomas associados (p. ex., síncope, pré-síncopes e tonturas).

Medicamentos

Diversos medicamentos podem causar bradicardias:

- Betabloqueadores.
- Bloqueadores de canais de cálcio (diltiazem, verapamil).
- Digoxina.

TABELA 1 Causas de disfunção de nó sinusal

Causas extrínsecas	Causas intrínsecas
▪ Medicações	▪ Fibrose degenerativa idiopática
▪ Betabloqueadores	▪ Isquemia
▪ Bloqueadores de canal de cálcio	▪ Infecção
▪ Digitálico	▪ Chagas
▪ Antiarrítmicos (classes I e III)	▪ Endocardite
▪ Simpatolíticos	▪ Difteria
▪ Lítio, fenitoína	▪ Doença inflamatória
▪ Distúrbios hidroeletrolíticos	▪ Miocardite
▪ Hipotireoidismo	▪ Doenças infiltrativas
▪ Apneia do sono	▪ Colagenoses
▪ Hipóxia	▪ Doenças musculoesqueléticas
▪ Hipotermia	▪ Cirurgia cardiotorácica
▪ Tônus vagal aumentado	▪ Troca valvar
▪ Vômito	▪ Doença cardíaca congênita
▪ Tosse	
▪ Situacional (defecação, micção)	

- Antiarrítmicos (amiodarona, propafenona, procainamida).
- Antidepressivos tricíclicos.
- Lítio.

Distúrbios eletrolíticos

A bradicardia pode ser consequência de distúrbios eletrolíticos. Hipercalemia e hipercalcemia quando acentuadas podem levar a esse quadro. Nesses casos, além da correção do distúrbio hidroeletrolítico de base, aconselha-se também a correção de eventual hipomagnesemia associada, pois se trata de um íon essencial para a manutenção da estabilidade da membrana miocárdica.

Hipoxemia

Trata-se de uma causa comum de bradicardia. Nesse caso, o objetivo do tratamento deve ser a correção da insuficiência respiratória.

Hipertensão intracraniana

Pacientes com hipertensão intracraniana rapidamente progressiva podem evoluir com síndrome de Cushing, que consiste em bradicardia, hipertensão e arritmia respiratória. A bradicardia costuma ser sinusal e nesse caso apenas deve servir de alerta para aumento preocupante da pressão intracraniana de pacientes com substrato para tal (hemorragia subaracnóidea, acidente vascular encefálico, trauma, tumor do sistema nervoso central [SNC], meningite etc.).

Reflexo vagal

Situações que cursam com aumento do tônus vagal podem associar-se com bradicardia, por exemplo no pós-prandial de refeições copiosas, durante o sono, durante a passagem de sonda nasogástrica, vômitos, tosse intensa ou em situações consideradas estressantes para o indivíduo. Pode estar associado ou não à ocorrência de síncope vaso-vagal.

Compressão extrínseca do seio carotídeo em alguns indivíduos com hipersensibilidade do seio carotídeo (HSC), acidental ou provocada, também pode associar-se à ocorrência de bradicardia. A HSC ocorre predominantemente em indivíduos com mais de 50 anos de idade.

Isquemia miocárdica

O infarto de parede inferior com acometimento de coronária direita pode gerar bradicardia por isquemia do sistema de condução, situação revertida espontaneamente em até 90% dos casos em até 15 dias após o evento. Também pode estar presente nos infartos de parede anterior extensa, mas nesse caso ocorre devido ao acometimento miocárdico extenso.

Outra causa de bradicardia associada à isquemia miocárdica é o aumento transitório do tônus vagal, denominado reflexo de Bezold-Jarisch, que também pode estar associado a hipotensão transitória.

Lesão mecânica do sistema de condução

Em caso de lesão mecânica das fibras do NSA e NAV, assume o ritmo mais baixo e não raro a consequência é o BAVT. Pode ocorrer após cirurgias cardíacas, implante de valva aórtica transcateter, ablação em estudo eletrofisiológico ou endocardite infecciosa com formação de abscesso perivalvar.

Doenças degenerativas do sistema de condução

Acometem principalmente idosos, normalmente mulheres acima dos 65 anos, e constituem-se na fibrose e/ou substituição por células gordurosas de parte dos miócitos do sistema de condução. Essa

condição geralmente evolui com doença do nó sinusal e o tratamento definitivo será o implante de marca-passo cardíaco.

TRATAMENTO

Bradicardias estáveis

Quando a bradicardia não gera repercussões hemodinâmicas e não há necessidade de aumento imediato da FC, é preciso avaliar se o bloqueio é avançado ou não. BAV de 2º grau e BAVT necessitam de internação hospitalar imediata em ambiente com monitorização cardíaca e avaliação do cardiologista. A passagem de marca-passo transvenoso deve ser obrigatoriamente considerada para pacientes com frequência de escape ventricular < 30 e QRS >120 ms.

Nessa situação, a atropina pode ser utilizada não com o intuito de estabilização hemodinâmica do paciente, mas com o propósito de elucidação diagnóstica da capacidade de resposta cronotrópica do paciente. Nesse teste aplica-se atropina na dose de 0,04 mg/kg em *bolus* (não se ultrapassando a dose máxima de 2 mg). Devemos fazer o teste com monitorização eletrocardiográfica concomitante. O teste é positivo quando há reversão da bradicardia, mesmo que não duradoura, e indica competência cronotrópica presente, sendo a bradicardia provavelmente secundária a drogas.

TABELA 2 Diagnóstico diferencial dos bloqueios atrioventriculares

Idiopático
Degenerativo
Doenças infiltrativas: amiloidose, sarcoidose
Isquemia: isquemia do NSA, reflexo de Bezold-Jarisch
Medicações: betabloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio, digoxina, antiarrítmicos, antidepressivos tricíclicos, lítio
Infecções: doença de Chagas, endocardite infecciosa com abscesso perivalvar
Trauma: cirurgia cardíaca, ablação em estudo eletrofisiológico, pós-colocação de valva aórtica via transcateter
Doenças neuromusculares
Congênitas: BAVT congênito, transposição das grandes artérias, isomerismo atrial esquerdo
Condicionamento físico
Condições de aumento do tônus vagal
Dissociação atrioventricular

BAVT: bloqueio atrioventricular total; NSA: nó sinoatrial.

BRADICARDIAS INSTÁVEIS

Nessa situação, a abordagem inicial deve ser a estabilização do paciente, com suporte de via aérea e ventilação, além de oxigênio suplementar se necessário, monitorização e avaliação de sinais vitais (pressão arterial, frequência cardíaca, saturação periférica de O_2), além do estabelecimento de acesso venoso central. A avaliação do nível de consciência deve ser constante. Assim que possível, deve-se ser obtido o ECG de 12 derivações para melhor avaliação do ritmo cardíaco. Exames gerais devem ser coletados e outros de acordo com a história clínica (marcadores de necrose miocárdica, eletrólitos, função renal, gasometria arterial, hemograma, perfil toxicológico, função tireoidiana, dosagem de digoxina etc.).

O manejo é resumido na Figura 3. A instabilidade é definida como rebaixamento de nível de consciência, angina, hipotensão, síncope ou sinais de choque. Caso algum desses sinais esteja presente, deve providenciar-se o marca-passo transcutâneo (MCP TC) (ou droga em bomba de infusão contínua que poderá ser adrenalina ou dopamina) e, enquanto isso, deve-se administrar dose de atropina intravenosa. Logo após a instalação do marca-passo transcutâneo, deve-se providenciar a passagem do marca-passo transvenoso (MCP TV).

Atropina

É a primeira droga a ser administrada nos quadros instáveis e deve ser feita na dose de 0,5 mg IV, repetida a cada 3 a 5 minutos até que se atinja a dose total de 3 mg. Importante lembrar que quadros de BAV avançado muitas vezes não respondem à atropina.

Adrenalina

Tem ação nos receptores alfa e beta-adrenérgicos e assim tem potência superior à dopamina para elevar a FC. Deve ser usada na dose de 2 a 10 µg/min.

Dopamina

Aumenta a frequência cardíaca graças à sua ação agonista em receptores beta-adrenérgicos 1. Deve ser usada na dose de 2 a 20 µg/kg/min.

Marca-passo transcutâneo

A corrente elétrica de despolarização cardíaca pode ser gerada a partir de estímulos elétricos gerados na superfície da pele. Aplica-se uma corrente que pode variar de 30 mA até 200 mA que atravessa o

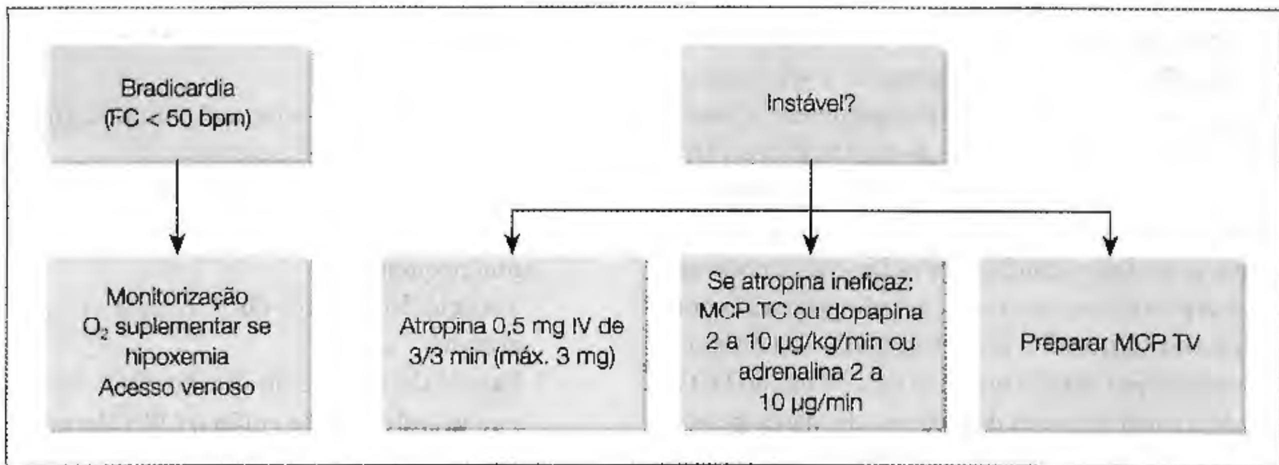


FIGURA 3 Manejo de bradicardia no pronto-socorro. FC: frequência cardíaca; MCP TC: marca-passo transcutâneo; MCP TV: marca-passo transvenoso.

tórax e despolariza todas as estruturas que encontrar no caminho, até atingir o miocárdio. Tal corrente certamente causará desconforto no paciente, assim, recomenda-se analgesia adequada com opioide forte (fentanil 2 µg/kg/min) ou mesmo *bolus* intermitentes de morfina, a depender da tolerância do paciente.

As pás do marca-passo transcutâneo devem ser coladas no tórax do paciente, uma em região esternal e outra em ápice (conforme orientações descritas nas próprias pás). Caso o paciente tenha lesões na pele ou já tenha um marca-passo, pode-se colar as pás em rotação de 90° em relação à posição proposta anteriormente ou uma na frente do tórax e outra no dorso do paciente, buscando desviar de eventual dispositivo prévio.

A seguir, deve-se ligar os eletrodos das pás do marca-passo transcutâneo ao aparelho desfibrilador. Esse procedimento é feito normalmente desconectando-se os cabos das pás e conectando-os aos adesivos. Assim, é prudente que seja feito apenas quando a estimulação transcutânea já estiver pronta para ser iniciada.

O próximo passo é preparar o ajuste de 3 parâmetros:

- Frequência de disparo: em geral fixada entre 70 e 90 bpm.
- Energia aplicada: inicia-se com 20 mA e aumenta-se progressivamente até que ocorra alargamento do QRS com padrão de BRE; a partir de então inicia-se a palpação do pulso femoral do paciente (livre da possível interferência de contrações musculares que estará presente na topografia dos pulsos carotídeos).
  - O limiar será determinado quando a menor corrente for capaz de gerar pulso palpável concomitante.
  - Deve-se então fixar a energia em 20 mA acima do limiar.
- Modo de estimulação: pode ser fixo ou de demanda. No modo fixo a descarga elétrica será disparada na frequência determinada, independentemente da estimulação cardíaca própria do paciente. O modo fixo deve ficar restrito a situações de transporte ou agitação importante do paciente, pois nele há o risco da ocorrência do fenômeno R sobre T, ou seja, do MCP TC gerar o estímulo no momento da repolarização ventricular, e com isso causar arritmia ventricular. Recomenda-se na maioria das situações o modo de demanda, no qual o MCP TC gera estímulo apenas quando a frequência cardíaca do paciente estiver abaixo da preestabelecida nos ajustes.

Mesmo com todo o procedimento feito de forma adequada, o MCP TC pode ser ineficaz em até 30-40% dos pacientes e mesmo naqueles nos quais a estimulação cardíaca é atingida nota-se uma queda da eficácia ao longo das horas, com necessidade de aumento do limiar de energia ou até mesmo perda de captura. Assim, o MCP TC deve ser usado apenas como ponte enquanto se prepara o material para passagem do MCP TV.

Marca-passo transvenoso

O eletrodo marca-passo transvenoso quase sempre se constitui de um único cabo, o qual deve ser alocado

no ventrículo direito, o que é feito através da punção vascular. Preferencialmente devem ser a veia jugular interna direita ou a veia subclávia esquerda (acessos que permitem um direcionamento mais fácil até o VD).

A fluoroscopia é o método ideal para guiar o cabo de marca-passo até o septo ou ápice do VD. Na ausência da disponibilidade de radioscopia, pode-se guiar o procedimento com ecocardiograma à beira do leito ou com auxílio do eletrograma. O eletrograma consiste em uma forma de se ter a leitura do ECG obtido a partir da ponta do eletrodo de marca-passo.

Técnica guiada por eletrograma:

1. Conectar a derivação V do monitor de ECG à ponta negativa do marca-passo.
2. Ligar o monitor na derivação V.
3. Após punção venosa, iniciar a progressão do eletrodo e atentar ao traçado, pois é através dele que seremos capazes de localizar o eletrodo (Figura 4):
   - Veia cava superior: a ponta do eletrodo vê os vetores P e QRS negativos.
   - Átrio direito alto: a onda P fica muito grande dentro do átrio, parecendo negativa, enquanto o QRS continua pequeno.
   - Átrio direito médio: a onda P torna-se bifásica.
   - Átrio direito baixo: onda P continua grande, mas passa a ser positiva.
   - Veia cava inferior: onda P volta a ficar pequena, mas continua positiva; QRS continua pequeno.
   - Ventrículo direito: QRS torna-se muito grande.
   - Parede do ventrículo direito: QRS continua grande e vê-se então o QRS alargado e com morfologia de BRE e segmento ST que lembra um supradesnivelamento de segmento ST.
   - Artéria pulmonar: QRS diminui e não há aumento da onda P.

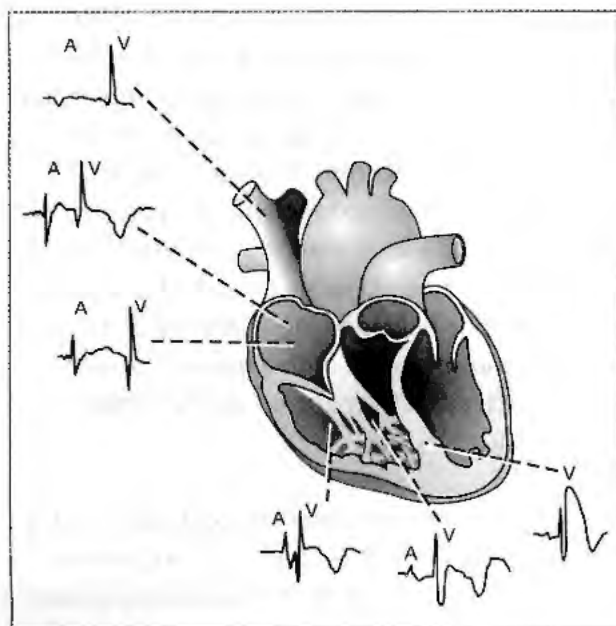


FIGURA 4 Eletrocardiograma endocavitário de acordo com a posição do cabo do marca-passo transcutâneo. A: indica atividade elétrica atrial; V: indica atividade elétrica ventricular. Observa-se aumento da atividade atrial quanto mais próximo ao átrio (chegando a ter amplitude similar ou maior que a ventricular) e que vai gradualmente diminuindo conforme o eletrodo se afasta do átrio. Quando ocorre impactação do cabo no músculo ventricular, a morfologia do QRS assemelha-se ao supradesnivelamento de segmento ST.

O marca-passo deve ser ligado quando houver evidência de que o eletrodo está bem alocado na parede do VD.

Ao final do procedimento, deve ser solicitada radiografia de tórax.

Como configurar o marca-passo transvenoso?

- Pode-se programar o modo do marca-passo, frequência, energia de estimulação (*output*) e sensibilidade.
- Em geral existem dois modos de marca-passo provisório: V00 e VVI. No modo V00 o marca-passo estimula o ventrículo direito na frequência programada fixamente sem qualquer interferência. Existe risco do fenômeno R sobre T e degeneração para fibrilação ventricular. Pode ser útil com algum procedimento que impede a detecção do eletrocardiograma pelo marca-passo como o uso de bisturi elétrico. No modo VVI, o marca-passo estimula o ventrículo direito, detecta o ventrículo direito na sensibilidade que programada e inibe o estímulo artificial caso detecte estímulo intrínseco. Esse é o modo padrão para deixar o marca-passo.
- Para se determinar o limiar de estímulo, programa-se uma frequência cardíaca de cerca de 10 a 20 bpm acima da espontânea do paciente e a energia máxima. O paciente deve estar monitorado e os batimentos capturados devem estar nítidos. Progressivamente a energia é diminuída até que haja perda de captura. Esse ponto é chamado de limiar de captura. Considera-se um marca-passo transvenoso bem posicionado quando o limiar de captura é inferior a 1.

- Programa-se o gerador duas vezes mais um acima do limiar de captura. Por segurança, como há risco de deslocamento de cabo de marca-passo no pronto-socorro ou em transporte, é mais seguro deixar o comando com energia máxima.
- Para determinar o limiar de sensibilidade, é necessário que o paciente tenha alguma frequência cardíaca própria. A frequência cardíaca do gerador é configurada abaixo da frequência própria do paciente. Novamente, o paciente deve estar monitorado e os batimentos capturados devem estar nítidos. O marca-passo habitualmente tem um indicador de detecção de batimento (luz verde, p. ex.). Começa-se com a maior sensibilidade (ou seja, o menor valor) e progressivamente diminui-se a sensibilidade até que o batimento cardíaco intrínseco não seja detectado e o marca-passo dispare independentemente do batimento do paciente. Esse é o limiar de sensibilidade.
- Programa-se a sensibilidade com o dobro do limiar (ou seja, metade do valor do limiar). Finalmente, a frequência cardíaca é programada de acordo com a necessidade clínica do paciente. Em geral, de 60 a 90 bpm.
- Perdas de captura ou aumentos no limiar devem despertar a atenção para deslocamento do eletrodo do marca-passo.

Avaliação para implante de marca-passo definitivo

Caso não se trate de bradicardia de etiologia possivelmente reversível, deve-se solicitar avaliação do especialista para planejamento do implante de marca-passo definitivo.

Glucagon

A indicação do uso de glucagon restringe-se às bradicardias causadas por medicações da classe dos betabloqueadores ou bloqueadores de canais de cálcio, sendo considerado o "antídoto" dessas medicações. Hipoglicemia pode estar presente, contribuindo também para possível quadro neurológico associado. Deve ser administrada uma dose inicial de 5 a 10 mg ao longo de alguns minutos seguida de infusão contínua de 1 a 5 mg/h.

Anticorpo antidigoxina

Reservado aos pacientes nos quais a bradicardia decorre de intoxicação por digoxina. Pacientes com insuficiência renal estão mais sujeitos e também podem apresentar-se com outros sintomas como náuseas, vômitos e visão amarelada. O diagnóstico de bradicardia por intoxicação digitálica é confirmado através da dosagem sérica do nível da droga. A dose da medicação a ser administrada irá depender do nível sérico da droga.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P. Braunwald's heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. 10. ed. São Paulo: Elsevier; 2015.
2. Filho RK, Fuster V, Albuquerque CP. Medicina cardiovascular: reduzindo o impacto das doenças. São Paulo: Atheneu; 2016.
3. Suporte avançado de vida cardiovascular – Manual do profissional, American Heart Association, Guidelines. 2015 CPR & ECC.

38

Insuficiência cardíaca aguda

Rodrigo Antonio Brandão Neto
Julio Flávio Meirelles Marchini
Júlio César Garcia de Alencar

Pontos importantes

- A insuficiência cardíaca (IC) é uma condição na qual o coração não consegue satisfazer as demandas metabólicas dos tecidos e órgãos.
- Os pacientes apresentam sintomas de dispneia aos esforços ou ao repouso e quadro de edema pulmonar ou periférico.
- Escores como o de Framingham ou de Boston sistematizam o diagnóstico e são usados em especial em protocolos de pesquisa.
- A IC aguda é definida como o aparecimento de IC com sintomas agudos em pacientes sem diagnóstico prévio (20% dos casos) ou a descompensação dos sintomas em pacientes com IC conhecida (80% dos casos).
- A IC pode ser classificada de acordo com a função sistólica cardíaca em IC com fração de ejeção (FE) preservada (≥ 50% de FE), levemente reduzida (40-49% de FE) ou diminuída (< 40% de FE).
- As etiologias da IC são diversas e incluem doenças que afetam o miocárdio, pericárdio, endocárdio, válvulas cardíacas e metabolismo.
- A grande maioria das descompensações de IC ocorre por falta de aderência ao tratamento farmacológico ou às medidas dietéticas ou por falta de acesso ao tratamento correto.
- Outras causas de descompensação são evolução da cardiopatia de base, por infecções ou por uma ampla gama de outros fatores.
- As medidas terapêuticas iniciais são determinadas pela pressão arterial média e pelo perfil hemodinâmico do paciente.
- O perfil hemodinâmico é determinado por dois fatores: perfusão (quente ou frio) e volemia (úmido ou seco).
- O uso de diuréticos e vasodilatadores é a medida terapêutica mais frequentemente utilizada no tratamento. Outras medidas como ventilação não invasiva e uso de drogas vasoativas também podem ser necessárias.
- Pacientes com choque cardiogênico podem ter benefício com o uso de inotrópicos, vasopressores, com preferência para norepinefrina, e intervenções como revascularização miocárdica.

INTRODUÇÃO

Insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica definida como alteração funcional ou estrutural cardíaca que ocasiona suprimento sanguíneo inadequado para atender às necessidades metabólicas do organismo ou o faz às custas de altas pressões de enchimento cardíaco.

As alterações hemodinâmicas comumente encontradas na IC envolvem resposta inadequada do débito cardíaco e elevação das pressões pulmonar e venosa sistêmica.

A IC aguda é definida como aparecimento de IC com sintomas agudos em pacientes sem diagnóstico prévio, ou a descompensação aguda dos sintomas em pacientes com IC conhecida. Assim, a IC agudamente descompensada (ICAD) pode se apresentar de três formas: 1. IC aguda sem diagnóstico prévio; 2. IC crônica agudizada; ou 3. IC refratária ao tratamento clínico. Dos pacientes, 80% já apresentam diagnóstico de disfunção cardíaca prévia e apenas 20% dos pacientes que se apresentam no departamento de emergência (DE) recebem diagnóstico novo de IC.

A ICAD é uma condição com potencial de ser ameaçadora à vida, e diagnóstico precoce e terapêutica assertiva são necessários para os melhores desfechos clínicos.

ETIOLOGIA, FISIOPATOLOGIA E FATORES PRECIPITANTES

A IC é a via final comum da maioria das doenças que acometem o coração, sendo um dos mais importantes desafios clínicos atuais na área da saúde. As etiologias da IC são diversas e incluem doenças que afetam o miocárdio, pericárdio, endocárdio, válvulas cardíacas e metabolismo.

Trata-se de um problema epidêmico em progressão. No Brasil, a principal etiologia da IC é a cardiopatia isquêmica crônica associada à hipertensão arterial. Em determinadas regiões do país ainda é prevalente a IC associada à doença de Chagas, à cardiopatia valvular reumática crônica e raramente a endomiocardiofibrose. A IC é responsável por cerca de 200.000 internações hospitalares ao ano, e é a causa de mais de 20.000 óbitos anuais.

Na maioria das formas de IC, a redução do débito cardíaco é responsável pela inapropriada perfusão tecidual (IC com débito cardíaco reduzido). De início, esse comprometimento do débito cardíaco se manifesta durante o exercício, e com a progressão da doença ele diminui até ser observada sua redução no repouso.

Existem condições nas quais o débito cardíaco poderá ser normal ou até elevado, como em condições de pós-carga diminuída ou hipermetabolismo, porém inadequado à demanda metabólica tecidual, caracterizando a IC com débito cardíaco elevado (IC alto débito).

A maioria dos pacientes apresentam IC sistólica e apenas 30% dos pacientes apresentam IC diastólica.

O primeiro passo no manejo dos pacientes com IC aguda é determinar a etiologia e o motivo da descompensação. Os principais fatores de descompensação de IC são citados na Tabela 1.

A maioria das descompensações de IC ocorre por falta de aderência ao tratamento farmacológico ou às medidas dietéticas.

TABELA 1 Fatores de descompensação da insuficiência cardíaca

Fatores relacionados ao tratamento e paciente	Fatores sistêmicos não cardiovasculares
▪ Não aderência ao tratamento farmacológico ▪ Falta de acesso às medicações ▪ Abuso de sal e água ▪ Consumo de álcool, abuso de drogas, tabagismo	▪ Medicações inapropriadas (como anti-inflamatórios e corticoides) ▪ Sepse, infecção ou febre ▪ Aumento de tônus simpático-mimético ▪ Exacerbação de doença pulmonar obstrutiva crônica ▪ Cirurgia e complicações perioperatórias ▪ Anemia ▪ Diabetes descompensado ▪ Disfunção tireoidiana ▪ Distúrbios hidroeletrolíticos ▪ Gravidez ▪ Lesão cerebrovascular
Fatores cardiovasculares ▪ Evolução da doença de base ▪ Isquemia miocárdica ▪ Miocardites e pericardites ▪ Emergência hipertensiva ▪ Doença valvar primária não suspeitada ▪ Piora de valvopatia mitral ou aórtica ▪ Fibrilação atrial aguda ou não controlada ▪ Taquiarritmias ou bradiarritmias ▪ Tromboembolismo pulmonar	

ACHADOS CLÍNICOS

Os pacientes com ICAD geralmente apresentam-se com alguma combinação de sintomas como dispneia, fadiga, sobrecarga de volume, hipotensão e disfunção de órgãos-alvo. A ortopneia e a dispneia paroxística noturna são os achados mais específicos para diagnóstico de ICAD.

Ao exame físico, estertores crepitantes são frequentes, e se ocupam todos os campos pulmonares sugerem congestão significativa; os pacientes podem apresentar sibilância devido a edema peribronquiolar simulando asma e outras causas de broncoespasmo. Ainda podem evoluir com presença de B3 ou B4 (ritmo de galope). Sopros cardíacos novos podem ocorrer. Sinais de edema periférico como edema de membros inferiores e estase venosa jugular também podem estar presentes. Em casos extremos, os pacientes apresentam hipotensão e má-perfusão de órgãos-alvo com livedo reticular e cianose de extremidades.

Existem dois critérios diagnósticos bem estabelecidos para o diagnóstico de IC: de Boston e de Framingham, e estão resumidos nas Tabelas 2 e 3.

EXAMES COMPLEMENTARES

Alguns exames laboratoriais e de imagem são necessários e incluem eletrocardiograma (ECG), radiografia de tórax e exames laboratoriais como função renal, eletrólitos, hemograma completo, urina 1. A Tabela 4 resume os principais exames indicados para pacientes com IC.

Os exames séricos de maior valor para o diagnóstico de IC são o peptídeo natriurético cerebral (BNP) e o N-terminal pro-BNP (NT-pro-BNP), que podem ser interpretados da seguinte forma:

TABELA 2 Critérios de Boston para diagnóstico de insuficiência cardíaca

Achado	Pontos
Dispneia ao repouso	4
Ortopneia	4
Dispneia paroxística noturna	3
Dispneia ao andar plano	2
Dispneia ao subir escadas	1
Frequência cardíaca entre 91-110 bpm	1
Frequência cardíaca > 110 bpm	2
Elevação da pressão venosa	2
Edema de membros inferiores com outros sinais de elevação de pressão venosa	3
Crepitações pulmonares bibasais	1
Crepitações envolvendo campos médios pulmonares	2
Presença de terceira bulha	3
Sibilos	3
Edema alveolar em radiografia	4
Edema intersticial em radiografia	3
Derrame pleural bilateral em radiografia	3

Diagnóstico definitivo de insuficiência cardíaca (IC): 8 a 12 pontos; diagnóstico possível de IC: 5 a 7 pontos; diagnóstico improvável: 4 ou menos pontos.

TABELA 3 Critérios de Framingham

Critérios maiores	Critérios menores
▪ Dispneia paroxística noturna	▪ Edema bilateral de membros inferiores
▪ Distensão jugular venosa	▪ Tosse noturna
▪ Crepitações	▪ Dispneia ao esforço
▪ Cardiomegalia em radiografia de tórax	▪ Hepatomegalia
▪ Edema agudo de pulmão	▪ Derrame pleural
▪ Terceira bulha	▪ Frequência cardíaca > 120 bpm
▪ Pressão venosa central > 16 cmH_2O	
▪ Refluxo hepatojugular	
▪ Perda de peso > 4,5 kg em 5 dias com resposta ao tratamento	

São necessários dois critérios maiores ou um critério maior e dois menores para o diagnóstico de insuficiência cardíaca.

TABELA 4 Exames complementares em pacientes com insuficiência cardíaca (IC)

Exame	Achados
Radiografia de tórax	Pode ajudar a confirmar o diagnóstico de IC ou identificar os fatores precipitantes. Índice cardiotorácico acima de 0,6 é um achado relativamente específico para o diagnóstico de IC. Outros achados são área cardíaca aumentada, sinais de congestão pulmonar, derrame pleural
Eletrocardiograma (ECG)	Pode mostrar sinais de isquemia miocárdica, sobrecargas ventriculares, arritmias, sinais de pericardite como baixa voltagem, entre outros achados; um paciente com IC invariavelmente apresentará alguma alteração eletrocardiográfica
Creatinina e ureia	Avaliam função renal e representam um importante indicador de pior prognóstico quando a creatinina é > 1,5 mg/dL
Gasometria arterial e oximetria de pulso	Podem demonstrar hipoxemia, que é um importante fator prognóstico
D-dímero	Pode avaliar presença de tromboembolismo pulmonar como fator descompensador
Peptídeo natriurético cerebral do tipo B	Importante para o diagnóstico de IC; seu aumento para valores superiores a 500 pg/mL é virtualmente diagnóstico de IC e tem valor prognóstico; valores abaixo de 100 pg/mL descartam IC com boa acurácia
Troponinas	Marcador de lesão miocárdica, pode indicar isquemia miocárdica como fator descompensador da IC
Sódio	Hiponatremia é um importante fator prognóstico na IC
Potássio	Hipercalemia pode ser associada a piora da função renal ou complicação do uso de medicações para IC como os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou antagonistas da aldosterona. Hipocalemia pode ser complicação do uso de diuréticos de alça
Ecocardiograma	Mensura função sistólica e pode demonstrar acinesia de paredes específicas, ajudando no diagnóstico da causa de descompensação. Sua indicação é importante em pacientes com instabilidade hemodinâmica

(continua)

TABELA 4 Exames complementares em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) *(continuação)*

Exame	Achados
Hemograma completo	Pode demonstrar anemia, que ocorre na IC crônica, e disfunção renal associada. Pode mostrar leucocitose, que é indicativo de infecção associada
Proteína C-reativa ou pró-calcitonina	Podem ajudar a identificar infecção associada como fator precipitante. Não devem ser dosadas de rotina
INR	Principalmente em pacientes em anticoagulação por fibrilação atrial. Pacientes com congestão venosa hepática podem ainda evoluir com disfunção de síntese hepática com aumento de INR
Aminotransferases	Podem aumentar em pacientes com hepatite congestiva grave
Albumina	Diminuição dos níveis de albumina são fator de pior prognóstico
Cineangiocoronariografia	Pode ajudar a determinar a etiologia da IC. Só deve ser considerada no departamento de emergência se isquemia cardíaca é o fator precipitante da descompensação
Urina 1	Pode demonstrar achados sugestivos de infecção urinária como causa de descompensação. Pode ainda apresentar outros achados, como proteinúria, que podem indicar doença renal associada
Cateter de Swan-Ganz	Pode ajudar no manejo para verificar volemia e débito cardíaco do paciente. Os estudos não demonstraram benefício com seu uso e não deve ser indicado de rotina

- BNP < 100 ou NT-pro-BNP < 400 pg/mL tornam o diagnóstico de IC improvável, praticamente excluindo o diagnóstico.
- BNP > 400 pg/mL ou NT-pro-BNP > 2.000 pg/mL tornam o diagnóstico muito provável.

Alternativamente, podem-se usar limites baseados em idade para o NT-pro-BNP. O diagnóstico de IC é provável em pacientes com menos de 50 anos quando o NT-pro-BNP é maior que 450 pg/mL, em pacientes entre 50 e 75 anos quando o NT-pro-BNP é maior que 900 pg/mL e em pacientes com mais de 75 anos quando o NT-pro-BNP é maior que 1.800 pg/mL.

Valores intermediários necessitam de interpretação criteriosa ou de exames adicionais para o diagnóstico de IC.

Outros exames devem ser considerados conforme achados de história e exame físico. Por exemplo, pacientes com febre devem colher exames para identificar um potencial foco infeccioso.

ESTRATIFICAÇÃO PROGNÓSTICA

A IC é uma condição associada com alta morbidade e mortalidade; assim, o uso de escores de risco pode auxiliar na predição da evolução de pacientes com IC. Um estudo canadense com 2.624 pacientes internados no DE com IC descompensada encontrou variáveis associadas com a mortalidade em 1 mês e em 1 ano. As Tabelas 5 e 6 resumem esse escore.

Uma outra estratégia eficaz para determinar o prognóstico desses pacientes utiliza apenas duas variáveis, que são creatinina > 1,5 mg/dL e valores de pressão arterial sistólica menores que 115 mmHg. Os pacientes com ambos os achados apresentam mortalidade na internação maior que 20%.

Outros achados prognósticos incluem níveis de hemoglobina, e o seu aumento em pacientes com o tratamento diurético apresenta melhor prognóstico. A mensuração seriada com queda dos níveis de BNP também é associada com melhor prognóstico, embora sua realização rotineira seja controversa.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial dos pacientes com ICAD é amplo por ser o mesmo dos pacientes com dispneia. Inclui exacerbação de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ou de asma, processos infecciosos pulmonares e tromboembolismo pulmonar. No entanto, pacientes com doenças pulmonares costumam apresentar hipoxemia mais grave, e hipóxia em pacientes com ICAD sem outras comorbidades só ocorre em pacientes com congestão pulmonar significativa.

A maioria dos diagnósticos diferenciais de ICAD também pode ser fator precipitante. A Tabela 7 cita os principais diagnósticos diferenciais em pacientes com ICAD.

TABELA 5 Escore prognóstico em insuficiência cardíaca (IC) aguda

Variável	Pontuação para mortalidade em 1 mês	Pontuação para mortalidade em 1 ano
Idade	+1 ponto por ano de idade	+1 ponto por ano de idade
PAS < 90 mmHg	−30	−20
PAS entre 90-99 mmHg	−35	−25
PAS entre 100-119 mmHg	−40	−30
PAS entre 120-139 mmHg	−45	−35
PAS entre 140-159 mmHg	−50	−40
PAS entre 160-179 mmHg	−55	−45
PAS ≥ 180 mmHg	−60	−50
Frequência respiratória (irpm)	1 ponto por incursão resp/min	1 ponto por incursão resp/min
Ureia (BUN) mg/dL (máximo 60 mg/dL)	Somar valor BUN (máximo 60)	Somar valor BUN (máximo 60)
Na < 136 mEq/L	+10	+10
Hb < 10 g/dL	+0	+10
Antecedente de neoplasia maligna	+15	+15
Antecedente de doença cerebral vascular	+10	+10
Doença respiratória crônica	+10	+10
Demência	+20	+15
Cirrose hepática	+25	+35

BUN: nitrogênio ureico sanguíneo; HB: hemoglobina; Na: sódio; PAS: pressão arterial sistêmica. Para converter o valor da ureia (em mg/dL) em BUN usa-se: ureia dividida por 2,1428.

TABELA 6 Mortalidade conforme escore de risco

Classificação de risco	Escore	Mortalidade em 30 dias	Mortalidade em 1 ano
Muito baixo risco	≤ 60	0,4-0,6%	2,7-7,8%
Baixo risco	61-90	3,4-4,2%	12,9-14,4%
Intermediário risco	91-120	12,2-13,7%	30,2-32,5%
Alto risco	121-150	26,0-32,7%	55,5-59,3%
Muito alto risco	≥ 150	50,0-59,0%	74,7-78,8%

TABELA 7 Diagnóstico diferencial de insuficiência cardíaca aguda descompensada

Condição	Características diferenciais
Exacerbação de DPOC	Tosse produtiva, usualmente cursa com hipercapnia
Exacerbação de asma	Tosse, sibilância e sensação de sufocamento
Tromboembolismo pulmonar	Início abrupto com dor torácica e dispneia
Pneumonia	Febre, leucocitose, mialgia, dor pleurítica
Pneumotórax	Dor torácica, tórax silente, timpanismo a percussão, desvio da traqueia
Dissecção de aorta	Dor torácica súbita, diferença de pressão entre os dois membros
Pericardite ou tamponamento pericárdico	Edema periférico, distensão jugular, bulhas abafadas, complexos QRS em ECG de baixa voltagem

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; ECG: eletrocardiograma.

TRATAMENTO

A abordagem inicial de pacientes com ICAD depende do grau e do tipo de descompensação da IC e da pressão arterial inicial do paciente. Podemos classificar os pacientes que chegam ao departamento de emergência em quatro subgrupos distintos de acordo com o grau de congestão e com o grau de perfusão tecidual:

- Perfil A: sem congestão em repouso e sem sinais de má-perfusão tecidual (quente e seco).
- Perfil B: congestão em repouso e sem sinais má-perfusão tecidual (quente e úmido).
- Perfil C: congestão em repouso e sinais de má-perfusão tecidual (frio e úmido).
- Perfil L: sem congestão em repouso e má-perfusão tecidual (frio e seco).

A ICAD é uma condição com potencial de ser ameaçadora à vida. Seu diagnóstico precoce e intervenções são necessários e devem ser realizados rapidamente.

Os objetivos iniciais são estabilização hemodinâmica, melhora da oxigenação e da ventilação e resolução ou alívio dos sintomas. Deve-se tentar encontrar fatores descompensadores da IC e o tratamento específico deve ser realizado, conforme resumido na Tabela 8.

Os pacientes devem inicialmente ser monitorizados, com verificação de pressão arterial em pé e sentado, peso corporal, saturação de oxigênio e eletrocardiograma.

Estratégias iniciais de tratamento incluem aumento da diurese, oxigenação e ventilação, vasodilatação e inotropismo, conforme necessidade.

Além do perfil hemodinâmico, a pressão arterial média dirige o atendimento inicial do paciente. Cerca de 90% dos pacientes são hipertensos ou normotensos na admissão no departamento de emergência; por outro lado, cerca de 9% dos pacientes chegam hipotensos e 1% dos pacientes se encontram em franco choque cardiogênico ou misto. A Tabela 9 resume o tratamento de pacientes com ICAD e as medidas dependem do perfil de cada paciente.

Um número significativo de pacientes que procuram o DE por descompensação de IC apresenta-se com piora da congestão, mas mantém pressão arterial e perfusão adequada e nem sempre apresenta dispneia em repouso. São pacientes em que ajustes de medicação com diuréticos intravenosos e inibidores da enzima conversora de angiotensina por via oral podem ser suficientes para estabilização e controle dos sintomas e podem receber alta após um período curto de observação.

TABELA 8 Fatores precipitantes e manejo específico na insuficiência cardíaca agudamente descompensada

Fator precipitante	Manejo
Síndrome coronariana aguda (SCA)	Pacientes de alto risco para SCA, usualmente com indicação de estratificação de risco invasiva com cineangiocoronariografia
Emergências hipertensivas	Redução de pelo menos 25% dos níveis pressóricos nas primeiras horas, com redução cautelosa posterior. São indicados nitroprussiato ou eventualmente nitroglicerina endovenosa associada com diuréticos se paciente congesto
Taquiarritmias	Manejo conforme recomendações de diretrizes; sugere-se cardioversão elétrica se houver instabilidade clínica
Complicações mecânicas de síndrome coronariana aguda	Tratamento de acordo com a complicação, seja cirurgia ou outra intervenção. Na suspeita deste tipo de complicação, a realização de ecocardiograma imediatamente é mandatória
Tromboembolismo pulmonar (TEP)	Caso o paciente apresente disfunção cardíaca aguda secundária ao TEP, deve-se considerar a realização de trombólise

O uso de oxigênio não é indicado em pacientes não hipoxêmicos, pois causa vasoconstrição e diminuição do débito cardíaco. Em pacientes hipoxêmicos a oxigenoterapia é indicada, mas hiperóxia deve ser evitada. Alguns autores citam um alvo de $SaO_2 > 95\%$, mas existe pouca evidência de benefício de valores de $SaO_2 > 90\%$ e recomendamos alvo de SaO_2 de 90% para indicação de oxigenioterapia. O oxigênio pode ser fornecido conforme necessário para a saturação-alvo, com cânula de O_2 nasal, máscara de Venturi, máscara com válvula e reservatório, ventilação não invasiva ou, quando necessário, intubação orotraqueal.

Uso de ventilação não invasiva como CPAP ou em dois níveis, como BIPAP ou PPV, é uma opção de tratamento associada com diminuição de mortalidade em pacientes com ICAD e insuficiência respiratória. Contraindicações para ventilação não invasiva são rebaixamento do nível de

TABELA 9 Proposta terapêutica de acordo com apresentação

Perfil do paciente	Tratamento recomendado
Perfil A: quente e seco (sem congestão e boa perfusão periférica)	▪ A maioria dos pacientes não tem necessidade de internação, e deve-se titular medicações de insuficiência cardíaca e considerar diagnósticos diferenciais ▪ Conhecendo-se o(s) fator(es) desencadeante(s) da IC, o tratamento específico destes fatores deve ser realizado ▪ Correção de distúrbios hidroeletrolíticos deve ser feita, uma vez que predispõem a arritmias ▪ Digoxina indicada em pacientes com IC com fibrilação atrial com resposta ventricular rápida (> 150 bpm). Dose: 0,25 a 0,5 mg EV em pacientes sem uso prévio. Idosos ou insuficiência renal: 0,0625 a 0,125 mg
Perfil B: quente e congesto (congestão com boa perfusão periférica)	▪ Os diuréticos são indicados em todos os pacientes devido à congestão. Diuréticos de alça: melhoram a congestão e a dispneia e têm ação venodilatadora imediata. Furosemida: dose: 0,5-1,0 mg/kg/dose ou 1-2,5 x a dose habitual. Máximo 240 mg/dia. Pode ser associada a diurético tiazídico e espironolactona se houver resposta insatisfatória ▪ Os vasodilatadores parenterais diminuem a pré e a pós-carga e podem ser utilizados de acordo com a pressão arterial com administração oral (IECA, BRA ou hidralazina e isossorbida) ou parenteral e incluem: nitroglicerina (10 µg/min – 200 µg/min), uso preferencial na isquemia miocárdica, e nitroprussiato (0,3 µg/kg/min – 10 µg/kg/min) ▪ Levosimendan pode ser considerado em raros casos, embora haja pouca evidência de benefício. Inotrópicos não são geralmente necessários, com grande potencial de eventos adversos e não recomendamos seu uso. Observação curta no PS ou internação em casos mais graves são recomendadas
Perfil C: frio e congesto (congestão com alteração da perfusão periférica)	▪ Taxa de óbito ou transplante cardíaco deste perfil hemodinâmico é o dobro do perfil B. ▪ Sugere-se retirar IECAs e betabloqueadores, particularmente em pacientes com hipotensão sintomática ▪ Diurético de alça ▪ Casos sem hipotensão grave podem se beneficiar de vasodilatadores parenterais ▪ Se choque cardiogênico ou sinais de hipoperfusão tecidual, como oligúria, alterações da consciência, extremidades frias e mal perfundidas, deve-se considerar o uso de inotrópicos. Inotrópicos parenterais são associados a taquiarritmias, hipotensão, isquemia e até aumento da mortalidade em longo prazo; assim, usar pelo menor período necessário ▪ Se normotenso ou hipertenso: vasodilatadores intravenosos – nitroglicerina/nitroprussiato ▪ Se choque cardiogênico com hipotensão: vasopressor – noradrenalina 0,2-1,0 µg/kg/min ▪ Iniciar monitorização de pressão arterial invasiva: pressão arterial média alvo de 65 mmHg ▪ Ultrafiltração por hemodiálise – pode ser necessária para reduzir volemia em casos de oligoanúria
Perfil L: frio e seco (sem congestão, mas com alteração de perfusão periférica)	▪ Subgrupo pequeno de pacientes. A maioria encontra-se hipovolêmica (abuso de diurético) ▪ Reposição volêmica em geral é o suficiente para tratamento ▪ Casos em que não haja melhora, com sinais de baixo débito: inotrópicos conforme necessidade

BRA: bloqueador do receptor de angiotensina; IC: insuficiência cardíaca; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; PS: pronto-socorro.

consciência, secreção excessiva, tosse ineficaz (incapacidade de proteger via aérea), agitação, cirurgia recente de esôfago ou de vias aéreas superiores.

Os diuréticos são uma parte importante do tratamento da ICAD, e a classe de medicação mais prescrita nestes pacientes. A dose ideal de terapia diurética permanece controversa. O estudo DOSE, em 2011, estudou estratégia de infusão contínua com altas e com baixas doses contra uso de *bolus* intermitentes. Considerou-se dose alta aquela com aumento de 2,5 vezes na dose habitual de diuréticos dos pacientes. Esse estudo não mostrou diferença significativa nos desfechos, mas os pacientes no braço do estudo utilizando dose alta de diurético apresentaram maior perda de peso e uma discreta melhora na dispneia. A dosagem continua a ser uma questão de preferência pessoal, mas sugerimos a dose inicial endovenosa pelo menos igual ou até 2,5 vezes maior do que a dose oral.

Na descompensação aguda, a absorção de medicações via oral estará prejudicada por congestão do trato gastrointestinal. Por esse motivo, a dosagem de diuréticos de alça deve ser feita de forma endovenosa.

A dose de diurético após o início do tratamento deve depois ser ajustada para a menor dose possível que tenha efeito clínico.

A furosemida endovenosa é o diurético de escolha nos pacientes com ICAD. Provoca venodila-

tação 15 minutos após sua administração, diminuindo a pré-carga tanto do ventrículo direito quanto do ventrículo esquerdo. Também induz diurese aproximadamente 30 minutos após a administração, com pico em 1 a 2 horas. Como tem meia-vida de 6 horas, deve ser administrada pelo menos duas vezes ao dia. Pode levar a melhora da congestão, mas com aumento da resistência vascular periférica, o que torna obrigatória a associação com outras medicações como vasodilatadores e eventualmente agentes inotrópicos.

Os vasodilatadores intravenosos são a segunda classe de medicação mais utilizada em pacientes com ICAD apesar de pouca evidência sobre seu benefício. Essas medicações melhoram a congestão pulmonar de forma aguda através de venodilatação. Reduzem as pressões de enchimento de ventrículo esquerdo (pré-carga), mas também a tensão de parede do VE e seu consumo de oxigênio. Reduzem também o tônus arterial, diminuindo assim a pós-carga. Essas medicações são particularmente úteis na ICAD associada com altos níveis pressóricos, mas devem ser utilizadas com extrema cautela se a pressão arterial sistólica for menor do que 90 mmHg, devendo haver titulação cuidadosa para evitar quedas de nível pressórico significativas. Essa classe de medicação deve ser utilizada com cuidado em pacientes com estenose mitral ou aórtica.

Entre os vasodilatadores parenterais, podemos citar a nitroglicerina, que melhora os sintomas de ICAD, especialmente em pacientes com insuficiência coronariana aguda concomitante, diminui a congestão pulmonar e melhora a perfusão coronariana. A melhora é resultante principalmente da redução da pré-carga por efeito venodilatador; também reduz a pós-carga e tem efeitos diretos sobre a circulação coronariana. A dose inicial de nitroglicerina intravenosa é de 5 μg/min, podendo ser titulada a cada 3 a 5 minutos até a resposta desejada. O nitroprussiato de sódio é utilizado principalmente em pacientes com elevados níveis pressóricos e sem isquemia coronariana aguda.

O uso de inotrópicos deve ser reservado para pacientes com importante redução do débito cardíaco com comprometimento significativo da perfusão de órgãos vitais, principalmente em pacientes que apresentam hipotensão arterial, excluindo o mecanismo hipovolêmico. A dobutamina é a medicação inotrópica positiva mais utilizada, é um agonista do receptores beta-1 e beta-2. Alguns dados de estudos randomizados controlados sugerem que a medicação aumenta a mortalidade em longo prazo, assim deve ser utilizada apenas quando indicada. O milrinone intravenoso é uma outra opção de inotrópico; é um inibidor da fosfodiesterase, associado a mais hipotensão, arritmias e inclusive piora desfechos como mortalidade e reinternação, de forma que deve ser evitado, especialmente em pacientes com miocardiopatia isquêmica. Uma outra opção terapêutica é o levosimendan, que age sensibilizando a troponina C ao cálcio, melhorando o efeito do cálcio sobre os miofilamentos durante a sístole, e consequentemente a contratilidade, com baixo gasto de energia. Também causa vasodilatação através da abertura de canais de potássio. Devido a essas ações inotrópicas e vasodilatadoras, o levosimendan aumenta o débito cardíaco sem aumentar o consumo miocárdico de oxigênio. Estudos iniciais, embora promissores, foram seguidos de estudos que não mostraram benefício com a medicação, que devido ao seu alto custo e impossibilidade de ser usada em pacientes com disfunção renal, tem sido pouco utilizada para tratamento da IC. Recente metanálise da Cochrane sobre vasodilatadores e inotrópicos em choque cardiogênico demonstrou que apenas o levosimendan foi associado a melhores desfechos em curto prazo. Deve-se lembrar que todos os pacientes que receberem inotrópicos precisam receber monitorização eletrocardiográfica contínua.

Pacientes com hipotensão significativa têm necessidade do uso de drogas vasopressoras, com a preferência do uso de noradrenalina, pois têm melhores desfechos em pacientes com choque cardiogênico. A indicação usual é em pacientes com PAS < 75 mmHg. A Tabela 10 resume as medicações inotrópicas e vasopressoras.

O nesiritide intravenoso (peptídeo natriurético cerebral) é uma outra possibilidade terapêutica. A medicação atua causando vasodilatação e natriurese. É aprovada para alívio da dispneia em pacientes com insuficiência cardíaca aguda. O estudo SUBIR-HF randomizou pacientes para receberem nesiritide ou placebo, mas mostrou que a medicação não foi associada com melhora na taxa de morte e reinternação. Após a publicação deste estudo, a utilização de nesiritide tem diminuído significativamente e não recomendamos seu uso.

Os opioides podem ajudar a aliviar a sensação de dispneia e ansiedade, mas não são indicados de

TABELA 10 Medicações inotrópicas na insuficiência cardíaca aguda descompensada

Medicação	*Bolus*	Taxa de infusão
Dobutamina	Não	2-20 µg/kg/min
Dopamina	Não	3-5 µg/kg/min (dose beta) > 5 µg/kg/min (dose alfa)
Milrinone	25-75 µg/kg em 10 a 20 minutos	0,375-0,75 µg/kg/min
Levosimendan	12 µg/kg em 10 minutos (opcional)	0,1 µg/kg/min, que pode ser diminuída para 0,05 ou aumentar para dose de 0,2 µg/kg/min
Noradrenalina	Não	0,2-1,0 µg/kg/min

rotina nestes pacientes. A morfina diminui a pré-carga e, em menor grau, a pós-carga e a frequência cardíaca, diminui ainda a sensação de dispneia e a ativação do sistema nervoso simpático. A dose usual de morfina é de 2 a 5 mg IV a cada 5 a 30 minutos. É utilizada em pacientes com edema agudo de pulmão quase que exclusivamente.

A digoxina é uma medicação indicada principalmente para pacientes com IC com fibrilação atrial com resposta ventricular rápida (> 110 bpm), podendo ser utilizada em dose de 0,25 a 0,5 mg EV em pacientes sem uso prévio. A dose de 0,0625 a 0,125 mg é adequada em pacientes idosos ou com disfunção renal.

Os antagonistas do receptor da vasopressina são uma classe de medicamentos que produzem aquarese seletiva e, assim, podem melhorar a hiponatremia associada a ICAD. O estudo EVEREST com tolvaptano avaliou mais de 4.000 pacientes com insuficiência cardíaca em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado. No seguimento, não houve nenhum benefício de mortalidade ou reinternação para os pacientes tratados com o tolvaptano. A maioria dos pacientes do estudo, no entanto, teve insuficiência cardíaca sem hiponatremia, que seria uma indicação melhor para a medicação. Hiponatremia crônica em associação com disfunção cardíaca pode ser uma fonte significativa de morbidade. Os sintomas podem incluir instabilidade da marcha, propensão para quedas, confusão mental crônica e aumento da sobrecarga em cuidadores.

Ivabradina, um inibidor do nó sinusal, é uma medicação de uso recente para tratamento de pacientes com IC com frequência cardíaca maior do que 70 bpm, que leva a redução de hospitalização por IC, mas não tem um papel definido em pacientes com ICAD; assim, seu uso não é recomendado nestes pacientes.

Um problema potencial que deve ser resolvido em pacientes com ICAD são as arritmias cardíacas, que podem ser causa de descompensação. A fibrilação atrial (FA) é a arritmia mais frequente neste contexto, podendo ser causada pela ICAD devido ao aumento da pressão atrial esquerda ou ser causa de descompensação de IC em pacientes com resposta ventricular rápida. É difícil determinar se a FA é a causa ou consequência da ICAD. Uma história confiável de palpitações que precedem claramente a descompensação sugere, mas não demonstra, que a FA é fator precipitante de ICAD. O tratamento da FA depende de estar ou não associada a instabilidade hemodinâmica significativa e se é ou não o fator precipitante da ICAD.

O controle da frequência cardíaca é geralmente a estratégia inicial preferida, pois a taxa de recorrência é alta e a FA é muitas vezes uma condição crônica e não associada a descompensação. Em pacientes em que a estratégia de controle de frequência cardíaca é utilizada, os efeitos inotrópicos negativos dos betabloqueadores e dos bloqueadores dos canais de cálcio não di-hidropirídinicos podem ser deletérios em pacientes com disfunção sistólica. Por essa razão, quando utilizadas, as formulações intravenosas de ação curta de tais drogas (p. ex., esmolol ou diltiazem) são as mais frequentemente usadas. Além disso, a digoxina também é potencialmente útil nesses pacientes, embora seu uso tenha se tornado infrequente. A amiodarona é outra opção para controle de frequência cardíaca, o risco de reversão para ritmo sinusal é pequeno e costuma ser a medicação de escolha para pacientes com doenças estruturais cardíacas.

A estratégia de controle de ritmo, embora menos utilizada, pode ser considerada nas seguintes situações:

- Se a FA estiver associada a hipotensão ou evidência de choque cardiogênico.
- Se a FA é causa de edema agudo de pulmão.
- Se FA associada a isquemia cardíaca.

É mandatória a correção de distúrbios hidroeletrolíticos nesses pacientes, principalmente a correção de níveis séricos de potássio e magnésio. A avaliação e a correção de hipoxemia, infecção, isquemia e hipertireoidismo também devem ser realizadas.

A anticoagulação deve ser iniciada antes da cardioversão, se possível para diminuição do risco de eventos tromboembólicos.

As taquicardias ventriculares em pacientes com ICAD têm alta letalidade, sendo necessárias cardioversão elétrica ou desfibrilação imediata. Se a arritmia se repete após a reversão, a terapia antiarrítmica, particularmente com a amiodarona, é indicada.

CHOQUE CARDIOGÊNICO

Alguns pacientes podem evoluir com um estado de perfusão tecidual inadequado em decorrência de disfunção cardíaca, principalmente após infarto agudo do miocárdio, podendo ainda ocorrer após miocardites e valvopatias. Trata-se de uma situação associada com alta mortalidade (50-80%).

O diagnóstico de choque circulatório pode ser feito à beira do leito pela observação de hipotensão, associada a sinais de hipoperfusão tecidual como oligúria, alterações da consciência, extremidades frias e mal perfundidas muitas vezes com presença de livedo. Deve-se nesses pacientes documentar a disfunção miocárdica e excluir hipovolemia. Do ponto de vista hemodinâmico, os achados incluem hipotensão (PA sistólica < 90 mmHg por pelo menos 30 minutos) e um índice cardíaco reduzido (< 2,2 L/min/m^2) e pressão capilar pulmonar elevada (> 15 mmHg).

Estes pacientes, quando apresentam associado infarto agudo do miocárdio com complicações mecânicas, se beneficiam principalmente de uma estratégia invasiva, utilizando vasopressores, balão de contrapulsão intra-aórtico, dispositivos de assistência ventricular, ventilação mecânica e revascularização precoce, que reduzem a mortalidade.

Em pacientes com choque cardiogênico, a avaliação da volemia deve ser realizada, e em caso de hipovolemia presente, deve-se realizar a administração cuidadosa em alíquotas de 250 mL de solução isotônica de volume ao paciente, a menos que haja edema pulmonar importante. Acesso venoso central e acesso arterial devem ser obtidos de rotina. Oxigenação e proteção de vias aéreas, cateterização vesical, oximetria de pulso e monitorização eletrocardiográfica são medidas iniciais adicionais.

Correção de distúrbios hidroeletrolíticos deve ser feita, uma vez que predispõe a arritmias. Analgesia com morfina (ou fentanil, se PA sistólica muito comprometida) reduz dor e ansiedade e o consumo de oxigênio.

Arritmias e BAVT apresentam grande efeito sobre o débito cardíaco e devem ser imediatamente corrigidos com cardioversão elétrica, antiarrítmicos ou marca-passo.

Em pacientes com hipoperfusão e volume intravascular adequado está indicado o uso de inotrópicos.

Recente metanálise da Cochrane que comparou inotrópicos e vasodilatores em pacientes com choque cardiogênico demonstrou que o uso do levosimendam resulta em melhora discreta na mortalidade de pacientes em curto prazo. Nenhuma outra medicação demonstrou benefício.

Embasada em um racional fisiopatológico e consagrada pelo uso, a dobutamina é um agonista beta utilizado em pacientes em choque cardiogênico. Tem como efeitos colaterais a exacerbação de hipotensão e indução de taquiarritmias. A dopamina pode ser utilizada em pacientes com PAS < 80 mmHg, mas estudos demonstram que pode aumentar a mortalidade e complicações em pacientes com choque cardiogênico. Explicações para esse achado incluem taquicardia e aumento da resistência vascular periférica; assim, se houver hipotensão pronunciada, a noradrenalina provavelmente é o melhor vasopressor, por induzir menos taquicardia. A adrenalina, embora apresente efeito agonista alfa e beta-2, demonstrou aumento de mortalidade quando utilizada em pacientes com choque cardiogênico e o seu uso deve ser desencorajado.

A despeito de todas as intervenções farmacológicas e cirúrgicas, a mortalidade do choque cardiogênico é elevada.

INDICAÇÕES DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR, UTI E ALTA HOSPITALAR

A primeira decisão em relação a um paciente que chega com IC descompensada no serviço de emergência é definir a necessidade ou não de internação hospitalar. Poucos parâmetros são definidos para esta indicação, mas diferentes diretrizes sugerem as seguintes indicações para internação hospitalar:

1. Pacientes com insuficiência cardíaca e primodiagnóstico ou primodescompensação.
2. Pacientes com ICC recorrente complicada por eventos ou situações clínicas agudas graves (p. ex., IAM recente, edema agudo de pulmão, hipotensão, TEP, arritmias sintomáticas etc.).
3. Dispneia ao repouso com congestão significativa.
4. Piora da função renal.
5. Alterações hidroeletrolíticas potencialmente graves, como níveis de potássio maiores que 6 mEq/L.
6. Arritmias cardíacas, alterações hemodinâmicas significativas ou pós-PCR ou arritmia ventricular maligna.
7. Síndrome coronariana aguda associada.
8. Síncope associada.
9. Intoxicação digitálica.
10. Hipoxemia.
11. Tempestade elétrica.

São critérios para internação em UTI:

1. Necessidade de intubação.
2. Sinais ou sintomas de hipoperfusão.
3. $SatO_2 < 90\%$ apesar de O_2 suplementar.
4. Uso de musculatura acessória ou FR > 25 irpm.
5. FC < 40 bpm ou > 130 bpm.
6. PAS < 90 mmHg.

Os critérios de alta para os pacientes com insuficiência cardíaca sugeridos são:

1. Fator de exacerbação controlado ou com intervenção para controle em andamento.
2. Melhora do estado volêmico.
3. Iniciada a transição de diuréticos endovenosos para oral.
4. Orientação adequada de paciente e familiar.
5. Orientação e intervenção para interrupção do tabagismo.
6. Adequação de medicações orais.
7. Idealmente, consulta de seguimento em 1 a 2 semanas.

Em paciente com múltiplas internações por ICAD devem ser observados:

1. Regime oral com diuréticos por 24 horas – isto evita falha de alta com nova procura do pronto-socorro.
2. Sem uso de vasodilatadores e inotrópicos endovenosos por 24 horas.
3. Capacidade de deambulação verificada.
4. Plano para seguimento após alta, idealmente com consulta pessoal ou por telefone em 72 horas.

Para os pacientes com indicação de internação, dosagem de eletrólitos e função renal deve ser feita se possível ao menos 1 vez ao dia.

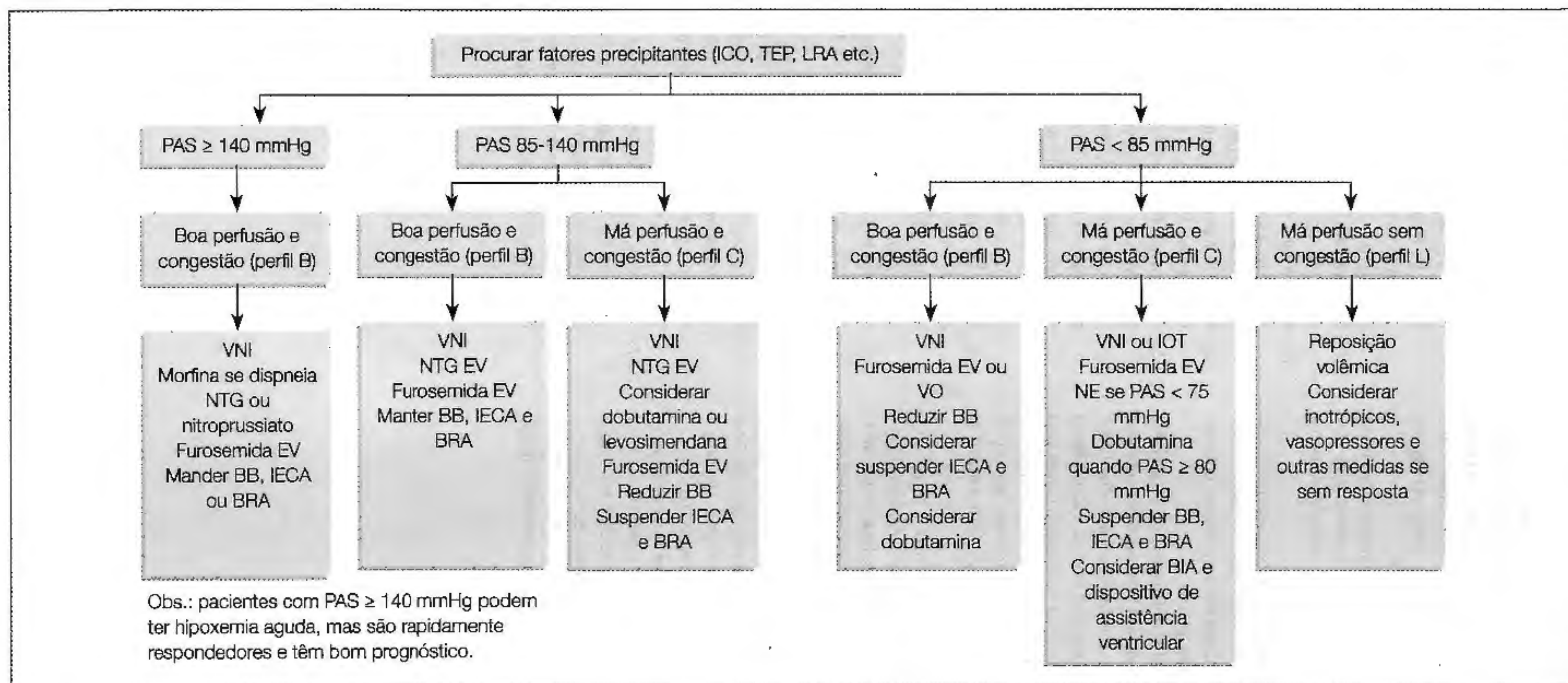


FIGURA 1 Insuficiência cardíaca aguda descompensada.

BB: betabloqueador; BIA: balão intra-aórtico; BRA: bloqueadores de receptor de angiotensina; EV: endovenoso; ICO: insuficiência coronariana; IECA: inibidor de ECA; IOT: intubação orotraqueal; LRA: lesão renal aguda; NE: norepinefrina; NTG: nitroglicerina; PAS: pressão arterial sistólica; TEP: tromboembolismo pulmonar; VNI: ventilação não invasiva.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). Am Heart J. 2005;149:209.
2. Colucci WS. Treatment of acute decompensated heart failure: Components of theraphy. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 5 mar. 2018.
3. Colucci WS. Treatment of acute decompensated heart failure: General considerations. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 5 mar. 2018.
4. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur Heart J. 2008;29:2388.
5. Fonarow GC, Adams KF Jr, Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ, for the ADHERE Scientific Advisory Committee, Study Group, and Investigators. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. JAMA. 2005;293:572-80.
6. Hochman JS. Clinical manifestations and diagnosis of cardiogenic shock in acute myocardiel infarction. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 5 mar. 2018.
7. Hochman JS. Prognosis and treatment of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 5 mar. 2018.
8. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, et al. Recommendations on pre-hospital & early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. Eur J Heart Fail. 2015;17:544.
9. Meyer TE. Aproach to acute descompensated heart failure, In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 5 mar. 2018.
10. Montera MW. Summary of the II Brazilian Guideline Update in Acute Heart Failure. 2009/2011.
11. Moreira MH, et al. Sumário de Atualização da II Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Aguda 2009/2011. Sociedade Brasileira de Cardiologia.
12. Pauly DF. Managing acute decompensated heart failure. Cardiol Clin. 2014;32:145-9.
13. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail. 2016;18:891.
14. Renier W, Winckelmann KH, Verbakel JY, et al. Signs and symptoms in adult patients with acute dyspnea: a systematic review and meta-analysis. Eur J Emerg Med. 2018;25:3.
15. Reynolds HR, Hochman JS. Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes. Circulation. 2008;117:686.
16. Writing Committee Members, Yancy CW, Jessup M, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. Circulation. 2013;128:e240.
17. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practica Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2013;62:e147.

39

Emergências hipertensivas

Caio Godoy Rodrigues
Julio Flávio Meirelles Marchini
Rodrigo Antonio Brandão Neto

Pontos importantes

- As crises hipertensivas representam 3 a 25% dos atendimentos no departamento de emergência (DE).
- As urgências hipertensivas (UH) são situações clínicas sintomáticas em que há elevação acentuada da pressão arterial (PA), definida arbitrariamente como pressão arterial diastólica (PAD) ≥ 120 mmHg, sem lesão de órgão-alvo (LOA) aguda.
- As emergências hipertensivas (EH) são situações clínicas sintomáticas em que há elevação acentuada da PA, definida arbitrariamente como PAD ≥ 120 mmHg, com LOA aguda e progressiva.
- Queixas de dor torácica atípica, estresse psicológico agudo e síndrome de pânico associados à PA elevada não caracterizam UH ou EH e sim uma pseudocrise hipertensiva. Pacientes nessa condição devem ser tratados com repouso, analgésicos ou tranquilizantes.
- Exames laboratoriais incluem hemograma completo, função renal, eletrólitos, urina 1 e marcadores de hemólise. Outros exames são dependentes da situação clínica.
- A maioria das UH não necessita de intervenção medicamentosa no DE, mas sim reorientação e encaminhamento ambulatorial precoce.
- A encefalopatia hipertensiva é a LOA clássica das EH. Deve-se ter cuidado na velocidade de redução, limitando-se a 10 a 20% na primeira hora de tratamento e mais 10 a 15% nas próximas 23 horas.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

Hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma doença comum no Brasil, tendo prevalência de 32,5% em adultos. Apenas 34% dos pacientes norte-americanos hipertensos apresentam controle pressórico adequado. A doença aumenta sua prevalência com a idade, sendo que mais de 50% dos adultos acima de 60 anos de idade apresentam HAS.

A elevação da pressão arterial (PA) é uma queixa comum em pronto-socorro, correspondendo a 3-25% dos atendimentos e englobando desde mau controle ambulatorial até, muito menos frequentemente, as emergências hipertensivas.

Os termos "urgências hipertensivas" (UH) e "emergências hipertensivas" (EH) surgiram em 1993 a partir do V Joint National Committe on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Pressure, como proposta de classificação funcional das crises hipertensivas. Consideramos UH quando há elevação acentuada da PA sintomática, sem lesão aguda ou disfunção iminente de órgão-alvo. Em contraste, as EH são definidas como elevação acentuada da PA (PA sistólica [PAS] > 180 mmHg e PA diastólica [PAD] > 120 mmHg), com lesão aguda ou piora de lesão crônica de órgão-alvo (Tabela 1). Algumas diretrizes utilizam o ponto de corte de 110 mmHg de PAD para definir UH ou EH.

O conceito de UH é controverso, não sendo citado nas diretrizes europeias de HAS. Por um lado, a minoria dos pacientes que se apresentam no DE com níveis pressóricos > 180/120 mmHg necessita de algum tipo de intervenção médica imediata, com o risco de eventos cardiovasculares em curto prazo não muito diferente dos hipertensos crônicos controlados ambulatorialmente. Por outro lado, alguns pacientes podem apresentar emergências hipertensivas com valores pressóricos < 180/120 mmHg.

No Brasil, crises hipertensivas compreendem 0,4-0,6% dos atendimentos no DE, correspondendo a 1,7% das emergências clínicas. As mais comuns são edema agudo de pulmão e acidente vascular encefálico. As crises hipertensivas podem ocorrer

TABELA 1 Emergências hipertensivas

Emergência hipertensiva	Achados mais comuns	Tratamento	Drogas de escolha para controle de PA
Encefalopatia hipertensiva	Confusão, letargia, alterações visuais, crises convulsivas, alteração no exame de fundo de olho, rebaixamento do nível de consciência	Suporte clínico, controle da PA, tratamento das convulsões	Nitroprussiato, labetalol
Acidente vascular encefálico	Déficit neurológico novo, alterações do nível de consciência	Trombólise, trombectomia mecânica, controle de PA (hemorrágico, HSA)	Nitroprussiato
Edema agudo de pulmão	Dispneia, expectoração rósea, ansiedade, sudorese, taquipneia, estertores no exame físico	Ventilação mecânica não invasiva, diuréticos, controle de PA, controle de fator desencadeante	Nitroglicerina, nitroprussiato
Síndrome coronariana aguda	Dor torácica, alterações de ECG	Intervenção coronariana percutânea ou trombólise	Esmolol, labetalol, nitroglicerina, metoprolol
Dissecção aguda de aorta	Dor torácica intensa de início súbito, sudorese, palidez, síncope, assimetria de PA e de pulso, novo sopro aórtico	Controle rápido da PA com alvo de PAS ≤ 120 mmHg e FC ≤ 60 bpm ou menor valor tolerável e analgesia	Esmolol, labetalol, metoprolol, nitroprussiato
Insuficiência renal aguda	Diminuição do débito urinário, edema, dispneia (congestão pulmonar)	Tratamento da congestão e distúrbios eletrolíticos, diálise, se necessário	Hidralazina, betabloqueadores em geral
Crise adrenérgica	Ansiedade, dor torácica, midríase fotorreagente, hipertermia	Benzodiazepínico se cocaína, controle das repercussões	
Eclâmpsia/pré-eclâmpsia	Proteinúria, alterações visuais, crises convulsivas	Sulfato de magnésio, controle de PA	Hidralazina, labetalol
Papiledema agudo	Progressão para encefalopatia hipertensiva	Suporte, controle pressórico. Pode ser feito com medicações via oral	Nitroprussiato. Pode-se usar medicações orais como clonidina 0,2 mg ou inibidores da ECA
Interrupção abrupta de clonidina ou outros bloqueadores simpáticos	Taquicardia, sudorese, sintomas adrenérgicos	Controle pressórico, evitar betabloqueadores	Clonidina, doxasozin, bloqueadores dos canais de cálcio e, se níveis muito elevados, nitroprussiato. Fentolamina seria alternativa, se disponível
Uso de cocaína, anfetamina, inibidores da monoamina oxidase	Taquicardia, sudorese, sintomas adrenérgicos	Controle pressórico, evitar betabloqueadores	Clonidina, doxasozin, bloqueadores dos canais de cálcio e, se níveis muito elevados, nitroprussiato. Fentolamina seria alternativa, se disponível
Hipertensão perioperatória	Pode ser assintomática ou decorrente de complicações do procedimento cirúrgico. Raramente caracteriza uma EH	Tratamento da dor e outras complicações	Várias, incluindo bloqueadores de canais de cálcio. Raramente são necessários agentes parenterais
Crises de feocromocitoma	Taquicardia, sudorese, sintomas adrenérgicos	Se hipotensão, reposição volêmica. Evitar betabloqueadores	Clonidina, doxasozin, bloqueadores dos canais de cálcio e, se níveis muito elevados, nitroprussiato. Fentolamina seria alternativa, se disponível

ECA: enzima conversora da angiotensina; ECG: eletrocardiograma; EH: emergências hipertensivas; FC: frequência cardíaca; HSA: hemorragia subaracnóidea; PA: pressão arterial; PAS: PA sistólica.

em pacientes com e sem diagnóstico prévio de HAS, sendo mais comuns em homens, em pacientes mal aderentes, obesos e com doença renal crônica. Além disso, há maior incidência com o aumento da idade.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da crise hipertensiva ainda não está bem elucidada. O início abrupto sugere um mecanismo de gatilho, possivelmente relacionado a vasoconstritores séricos, sobreposto a hipertensão preexistente. A elevação abrupta da PA provoca estresse mecânico vascular e lesão do endotélio. Estes, por sua vez, iniciam ativação inflamatória celular, aumento da permeabilidade vascular e ativação da cascata de coagulação e deposição de fibrina, levando à isquemia tecidual. Esse processo libera mediadores inflamatórios e substâncias vasoativas e ativa o sistema renina-angiotensina-aldosterona, resultando em vasoconstrição, que acaba perpetuando o processo de elevação pressórica. Entre as substâncias vasoativas, ocorre liberação de vasopressina, provocando natriurese e podendo resultar em hipovolemia, ampliando, então, a resposta vasoconstritora. A vasoconstrição inicial também pode ser provocada por excesso de sódio e por excesso de catecolaminas (como em uma crise adrenérgica por feocromocitoma). Pacientes com EH apresentam uma falha nos mecanismos autorregulatórios e a resposta ao aumento abrupto da pressão arterial ocorre através da vasocontrição arteriolar e arterial, que mantém a pressão de perfusão tecidual constante e protege os órgãos-alvo desse aumento pressórico. Esses pacientes apresentam oclusão vascular e microtromboses evidentes, principalmente em exame de fundo de olho, e necrose fibrinoide em arteríolas.

Pacientes com EH apresentam com maior frequência HAS secundária se comparados a outros pacientes hipertensos. Causas comuns de HAS secundária incluem hipertensão renovascular, doença renal crônica, hiperaldosteronismo primário e feocromocitoma.

ACHADOS CLÍNICOS

Os pacientes com uma emergência hipertensiva devem ter sua pressão arterial aferida nos dois braços e eventualmente nos quatro membros, de preferência em um ambiente calmo e repetidas vezes, até a estabilização (no mínimo três medidas). Devem-se rapidamente coletar informações sobre a PA usual do paciente e sobre situações que possam desencadear o seu aumento (ansiedade, dor, sal, comorbidades, uso de fármacos anti-hipertensivos - dosagem e adesão) ou que possam aumentar a PA (anti-inflamatórios, corticoides, simpaticomiméticos, álcool). O uso de drogas ilícitas é um fator de risco para crises hipertensivas, devendo ser questionado ativamente, principalmente no tocante ao uso de drogas adrenérgicas, como a cocaína.

No exame neurológico, devem-se buscar alterações do nível de consciência, como agitação e sonolência, déficit de força ou sensibilidade e rigidez de nuca, que pode ser um indicativo de hemorragia subaracnóidea. Devem-se também testar os reflexos em mulheres grávidas ou no puerpério, sendo a hiper-reflexia um dos sinais de eclâmpsia. A assimetria de pulso ou de PA, assim como um novo sopro aórtico e abdominal, pode indicar uma dissecção de aorta. Sinais de congestão pulmonar, dispneia e tosse com expectoração rósea podem ser indicativos de edema pulmonar.

Na avaliação inicial do paciente com pressão arterial elevada, o mais importante é excluir lesão aguda, contínua e de órgão-alvo, o que indicaria um diagnóstico de emergência hipertensiva em vez de hipertensão assintomática grave. O exame de fundo de olho ou a ultrassonografia de nervo ótico (vide próxima seção) é essencial nessa avaliação. Pode-se, pela fundoscopia, utilizar a classificação de Keith-Wagener-Barker de retinopatia hipertensiva:

- Grau 0 – normal.
- Grau 1 – estreitamento arterial mínimo.
- Grau 2 – estreitamento arterial óbvio com irregularidades focais.
- Grau 3 – estreitamento arterial com hemorragias retinianas e/ou exsudato.
- Grau 4 – grau 3 acrescido de papiledema.

Os achados de retinopatia hipertensiva aguda incluem transudatos periarteriolares, lesões epiteliais pigmentares da retina, edema do disco óptico e macular, exsudatos algodonosos (lesões brancas macias que consistem em axônios isquêmicos edemaciados causados por oclusão de pequenos vasos) e exsudatos duros (depósitos lipídicos retinianos). Quando identificadas, tais anormalidades fundoscópicas são consideradas diagnósticas; no entanto, podem estar ausentes em mais de 30% dos pacientes, com uma emergência hipertensiva clinicamente evidente. As lesões da retinopatia aguda são

distintas das alterações mais crônicas, que incluem estreitamento arterial, fio de cobre ou prata das arteríolas, estreitamento arteriovenoso e hemorragias retinianas. Desafios técnicos e falta de experiência provavelmente contribuem para a fundoscopia ser relativamente pouco realizada no DE. A fotografia digital não midriática do fundo de olho pode ajudar a superar esses problemas e mostrou-se promissora como adjuvante para detectar alterações crônicas e agudas associadas à retinopatia hipertensiva no DE. Outra opção é o ultrassom à beira do leito ocular (ver a seguir).

Os sinais e sintomas específicos de cada emergência hipertensiva serão discutidos adiante. A Tabela 2 inclui situações que devem ser procuradas na história de pacientes com suspeita de EH ou UH e os exames físicos.

Uma revisão retrospectiva de registros de um DE de pacientes adultos descobriu que as emergências hipertensivas representavam menos de 1% de todas as visitas que ocorriam durante um único ano. Dessas emergências hipertensivas, a eclâmpsia foi pouco frequente (2%), enquanto o infarto cerebral (39%) e o edema agudo de pulmão (25%) foram as mais comuns.

TABELA 2 Achados que sugerem emergências hipertensivas (EH) ou urgências hipertensivas (UH)

▪ Sintomas neurológicos generalizados, como agitação, delírio, estupor, convulsões ou distúrbios visuais
▪ Traumatismo craniano agudo
▪ Sintomas neurológicos focais, que podem ser causados por um acidente vascular cerebral isquêmico ou hemorrágico
▪ Hemorragias retinianas agudas, exsudatos ou papiledema na fundoscopia direta
▪ Náuseas e vômitos, que podem ser um sinal de aumento da pressão intracraniana
▪ Desconforto torácico (isquemia miocárdica ou dissecção da aorta)
▪ Dor aguda dorsal (dissecção da aorta)
▪ Dispneia
▪ Gestação (pré-eclâmpsia ou eclâmpsia)
▪ Moscas volantes, edema de membros inferiores, proteinúria
▪ Uso de drogas que podem produzir um estado hiperadrenérgico, como cocaína, anfetaminas, fenciclidina ou inibidores da monoamina oxidase, ou descontinuação recente de clonidina ou outros agentes simpatolíticos

EXAMES COMPLEMENTARES

Os exames complementares devem ser solicitados de acordo com a suspeita diagnóstica. No caso de UH, a solicitação de exames complementares não é geralmente indicada, pois aumentam desnecessariamente os custos e o tempo de permanência do paciente no hospital, sem alterar a condura.

São indicados, na suspeita de EH, os seguintes exames:

- Hemograma completo.
- Ureia e creatinina para avaliação da função renal.
- Eletrólitos e um exame de sedimento urinário para avaliar proteinúria, leucocitúria e hematúria.
- Marcadores de hemólise: bilirrubina, haptoglobina, LDH, pesquisa de esquizócitos (pacientes com hipertensão maligna-acelerada podem ter hemólise intravascular ou microangiopática).

Outros exames são indicados para condições específicas associadas:

- Suspeita de síndrome coronariana aguda: solicitar marcadores de necrose miocárdica.
- Edema agudo de pulmão: solicitar BNP ou nT-pro-BNP.
- Dissecção de aorta: considerar realizar dosagem do D-dímero.

Os exames de imagem são úteis e devem ser direcionados para a suspeita diagnóstica:

- Eletrocardiograma: deve ser solicitado em paciente com dor torácica e suspeita de edema agudo de pulmão; pode apresentar alterações do segmento ST ou sinais de sobrecarga ventricular.
- Radiografia de tórax: deve ser solicitada em paciente com dor torácica e suspeita de edema agudo de pulmão; o alargamento de mediastino pode ser indicativo de dissecção aguda de aorta. Também pode mostrar sinais de congestão pulmonar.
- Tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) de crânio: deve ser solicitada em paciente com sintomas neurológicos e suspeita de acidente vascular encefálico (AVE); pode ser normal em AVE isquêmico ou indicar sangue em AVE hemorrágico e hemorragia subaracnóidea. Também pode mostrar edema cerebral difuso na encefalopatia hipertensiva.
- TC de tórax: é o padrão-ouro para diagnóstico de dissecção aguda de aorta.

- US *point of care*: faz o diagnóstico de hipertensão intracraniana (Tabela 3), pode visualizar dissecção de aorta e possibilita avaliação da função cardíaca e de congestão pulmonar.
- Ecocardiografia transesofágica: pode ajudar na investigação de dissecção de aorta.

Marcadores mais novos de disfunção renal, incluindo cistatina C, lipocalina associada a gelatinase de neutrófilos e molécula de lesão renal-1, também podem ser considerados, mas sua disponibilidade na maioria dos centros médicos é limitada e eles não são indicados para uma avaliação no DE.

A Tabela 4 resume a avaliação dos pacientes com crises hipertensivas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O principal diagnóstico diferencial das crises hipertensivas são as chamadas pseudocrises hipertensivas, em que pacientes apresentam achados de níveis pressóricos elevados associados a queixas de dor torácica atípica, estresse psicológico agudo e síndrome de pânico, que provavelmente são a etiologia da elevação de níveis pressóricos. Pacientes com pseudocrise hipertensiva devem ser tratados com repouso, analgésicos ou tranquilizantes e não com agentes anti-hipertensivos.

TRATAMENTO

Urgências hipertensivas

Quando são excluídas lesões de órgãos-alvo, trata-se de uma UH. Inicialmente, deve-se checar se o paciente tem acompanhamento médico e verificar sua aderência ao tratamento. Na maioria dos pacientes, não é necessário controle da PA no pronto-socorro. Pelo contrário, uma terapia anti-hipertensiva rápida e agressiva pode levar à isquemia cerebral ou miocárdica ou à injúria renal aguda, caso os níveis pressóricos caiam abaixo do limite da autorregulação da perfusão desses órgãos.

Um estudo retrospectivo com 59.535 pacientes realizado por Patel KK et al. não mostrou diferença, em 6 meses, em eventos cardiovasculares e controle pressórico em pacientes com urgências hipertensivas que receberam medicações no DE ou foram dispensados. Em pacientes com diagnóstico prévio e tratamento de hipertensão, devem-se retomar as medicações de uso ambulatorial e reforçar a importância da aderência a medicamentos e dietética, além de, se necessário, aumentar a dose das medi-

TABELA 3 Passos para realização de ultrassonografia (US) *point of care* para avaliação de hipertensão intracraniana

1. Colocar curativo Tegaderm® ou similar sobre o olho fechado. Esse passo não é estritamente necessário, mas evita desconforto do paciente. É preciso ter cuidado para não deixar ar entre o curativo e o olho, pois prejudica a imagem de US
2. Aplicar gel em bastante quantidade sobre as pálpebras fechadas. Deve ser o suficiente para que o transdutor não encoste ao olho
3. Uso do transdutor linear (10 MHz) para fazer as medidas
4. Alinhar o nervo ótico com o cristalino para se obter um diâmetro real. O nervo ótico é uma estrutura cilíndrica hipoecoica posterior ao globo ocular
5. Medir o diâmetro da bainha do nervo ótico, 3 mm posterior ao globo ocular. Considera-se aumentado quando ultrapassa 5 mm

TABELA 4 Investigação de lesões de órgãos-alvo nas emergências hipertensivas

Sistema cardiovascular
Clínica: dor ou desconforto no tórax, abdome ou dorso, dispneia, fadiga e tosse
Exame físico: frequência cardíaca, ritmo, alteração de pulso, galope, sopros cardíacos, vasculares e estase jugular, além de congestão pulmonar, abdominal e periférica
Exames complementares: ECG, monitorização eletrocardiográfica, saturação de O_2, radiografia de tórax, ecocardiograma, marcadores de necrose miocárdica, hemograma com plaquetas, LDH e angiotomografia
Sistema nervoso
Clínica: tontura, cefaleia, alteração de visão, audição ou fala, nível de consciência ou coma, agitação, delírio ou confusão, déficits focais, rigidez de nuca, convulsão
Exames complementares: tomografia, ressonância e punção lombar
Fundoscopia: papiledema, hemorragias, exsudatos, alterações nos vasos (como espasmos), cruzamentos arteriovenosos patológicos, espessamento na parede arterial e aspecto em fio de prata ou cobre
US de nervo ótico: investigação de hipertensão intracraniana
Sistema renal e geniturinário
Clínica: alterações no volume ou na frequência miccional ou no aspecto da urina, hematúria, edema, desidratação, massas e sopros abdominais
Exames complementares: urina I, creatininemia, ureia sérica, sódio, potássio, cloro e gasometria

ECG: eletrocardiograma; LDH: lactato desidrogenase; US: ultrassonografia.

cações ou adicionar uma nova classe. Em pacientes sem diagnóstico prévio, pode-se iniciar o tratamento no DE, devendo-se encaminhá-los para o acompanhamento ambulatorial.

Em algumas situações, devemos reduzir a PA dos pacientes em UH em horas. Pacientes com alto risco de eventos cardiovasculares iminentes, como aqueles com doenças da aorta ou aneurisma cerebrais, beneficiam-se de um controle de PA em horas. Nessa situação, devem-se utilizar medicamentos por via oral e com meia-vida curta. Entre as opções estão captopril (6,25-12,5 mg), clonidina (0,2 mg) e hidralazina (12,5-25 mg). O objetivo é a redução de 20 a 30 mmHg na pressão sistólica em algumas horas. Uma alternativa é o uso de medicações de efeito prolongado, como a anlodipina ou a clortalidona, com avaliação ambulatorial em 1 ou 2 dias.

Todos os pacientes em UH devem ter retorno precoce, de modo que suas medicações possam ser ajustadas com um objetivo de PA menor que 160 × 100 mmHg. Além disso, devem ser encaminhados para acompanhamento ambulatorial ou reavaliação ambulatorial precoce. Cabe ressaltar que colocar os pacientes em uma sala silenciosa e calma, o que nem sempre é possível, pode levar a uma queda da PAS de 10 a 20 mmHg.

Emergências hipertensivas

As emergências hipertensivas são divididas conforme o órgão-alvo atingido e serão especificadas posteriormente. A encefalopatia hipertensiva é a lesão de órgão-alvo característica das EH e será discutida com maior destaque.

A HAS acelerada-maligna é uma condição que evolui frequentemente para EH. Ela é definida por alterações retinianas de graus 3 e 4 da classificação de Keith-Wagener. Anteriormente à classificação, era entendida como independente da HAS acelerada, representando as alterações de fundo de olho de grau 3, enquanto a HAS maligna representava as alterações de fundo de olho de grau 4. Atualmente, porém, como as duas situações têm prognósticos semelhantes, são caracterizadas juntas. O termo HAS maligna era utilizado devido ao prognóstico dos pacientes nessa condição que costumava ser muito ruim, similar ao de neoplasias malignas; porém, com a melhora do tratamento anti-hipertensivo, o prognóstico melhorou sensivelmente. Em pacientes não tratados, a mortalidade pode chegar até 50% em 1 ano e é associada a hipertensão secundária em mais de 50% dos casos na população caucasiana. Na população negra, é mais comum e frequentemente associada a HAS essencial. As manifestações clínicas incluem:

- Cefaleia: 85% dos casos.
- Borramento visual: 55% dos casos.
- Noctúria: 38% dos casos.
- Astenia: 30% dos casos.
- Alteração da função renal: 30-50% dos casos.

O manejo é dependente da presença de sintomas neurológicos. Se o paciente apresenta sintomas neurológicos ou alteração da função renal, deve ser tratado de forma semelhante àqueles com encefalopatia hipertensiva. Caso não apresente sintomas neurológicos, pode ser manejado com medicações por via oral. As opções incluem:

- Clonidina 0,2 mg, podendo ser repetida.
- Inibidores da ECA, como captopril 25 mg ou enalapril 10 mg.

O uso da nifedipina, especialmente sublingual, é contraindicado nessa situação, pois reduz rapidamente a pressão arterial, podendo desencadear um acidente vascular encefálico.

O manejo de cada EH será detalhado a seguir. A Tabela 5 resume as principais medicações utilizadas para as EH e a Tabela 6 contém os alvos pressóricos para cada condição.

ENCEFALOPATIA HIPERTENSIVA

Encefalopatia hipertensiva é o termo utilizado quando temos sinais e sintomas de edema cerebral devido a aumento súbito ou elevações súbitas da PA. É um diagnóstico de exclusão, sendo feito após descarte de outras disfunções do sistema nervoso central. O que marca essa condição é a melhora importante do quadro após a redução de 10 a 15% da pressão arterial média (PAM).

Fisiopatologia

O cérebro tem um mecanismo de autorregulação para garantir uma pressão de perfusão cerebral (PPC) adequada. Com elevações leves a moderadas na PA, o mecanismo autorregulador leva a uma vasoconstrição arterial e arteriolar para manter uma PPC adequada. Em um paciente normotenso, esse mecanismo pode chegar ao seu limite com moderadas a grandes elevações da PA, enquanto em pacientes hipertensos mal controlados, o mecanismo está adap-

TABELA 5 Medicações nas emergências hipertensivas

Medicação	Diluição	Dose	Classe	Contraindicação
Nitroprussiato de sódio	1 ampola (50 mg/2 mL) em 248 mL de SG 5%, protegido da luz – 200 µg/mL	0,25-10 µg/kg/min Obs.: deve ser realizada em equipo protegido da luz	Nitrato	Infarto agudo do miocárdio, gestante
Nitroglicerina	50 mg (10 mL da solução 5 mg/mL) em 240 mL de SG 5% ou SF – 0,2 mg/mL	5-100 µg/min	Nitrato	
Labetalol	–	*Bolus* de 20 mg, seguido de 20-80 mg a cada 10 min, com dose total de 300 mg	Alfa e betabloqueador	Asma, DPOC, insuficiência cardíaca, bradicardia, uso de cocaína
Esmolol	2.500 mg (10 mL da solução 250 mg/mL) em 240 mL de SG 5%, RL ou SF – 10 mg/mL	Dose de ataque de 0,5-1 µg/kg em 1 minuto seguida de manutenção de 50-200 µg/kg/min	Betabloqueador cardiosseletivo	Insuficiência cardíaca, uso de cocaína
Metoprolol	–	*Bolus* de 5 mg a 1-2 mg/min, podendo haver repetição a cada 5 min, com dose máxima de 20 mg	Betabloqueador beta-1 seletivo	Insuficiência cardíaca, uso de cocaína
Hidralazina	–	*Bolus* de 10-20 mg – ação em 10-20 minutos	Vasodilatador arteriolar direto	
Nimodipino	–	60 mg de 4 em 4 horas	Bloqueador de canal de cálcio	
Nicardipina	–	20-40 mg 3 vezes/dia	Bloqueador de canal de cálcio	

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; RL: solução de ringer lactato; SF: soro fisiológico; SG 5%: solução de glicose a 5%.

tado a regimes de altas pressões, necessitando de elevações maiores na PA para chegar ao limiar.

Quando a PA ultrapassa o limiar do mecanismo descrito, temos lesão endotelial, que leva a vasodilatação e a extravasamento de plasma, consequentemente resultando em edema cerebral. Por ser um mecanismo que ocorre em toda circulação do encéfalo, temos um edema cerebral difuso, o que é responsável pelos sinais e sintomas descritos a seguir.

Sinais, sintomas e diagnóstico

Os sinais e sintomas são decorrentes do edema cerebral descrito no tópico anterior. O quadro é marcado por sinais e sintomas neurológicos associados à elevação da PA. O paciente pode apresentar cefaleia, náuseas, vômitos, confusão mental, convulsões, letargia e coma. Além disso, pode apresentar também alterações visuais inespecíficas, como escotomas visuais e borramento da visão. Ao exame físico, são encontradas alterações do nível de consciência. O exame de fundo de olho auxilia no diagnóstico, podendo demonstrar papiledema, um sinal indireto de hipertensão intracraniana, hemorragia retiniana e exsudatos.

O diagnóstico é de exclusão, ou seja, outras causas de alterações neurológicas devem ser descartadas. Apesar de o quadro comumente não apresentar sinais focais, devem-se realizar exames de imagem para desconsiderar acidente vascular encefálico. Os exames de imagem do sistema nervoso central podem apresentar achados indiretos, como edema cerebral difuso e edema da substância branca na região parieto-occipital, mais bem visualizado em ressonância magnética, cujo achado é indicativo de encefalopatia hipertensiva. Além disso, devem-se descartar causas metabólicas e infecciosas para as alterações neurológicas, seja por história e exame físico, seja por exames complementares. Uma das características da encefalopatia hipertensiva é a rápida melhora do quadro com a redução da PA.

Tratamento

O objetivo do tratamento é a redução de 10 a 15% da PAM na primeira hora, tendo o cuidado de reduzir no máximo 25% nas primeiras 24 horas. Para atingir esse objetivo, pode-se fazer uso de nitroprussiato de sódio endovenoso em infusão contínua (dose e diluição descritas na Tabela 3), um potente vasodilata-

dor arterial e venoso, ou de labetalol, um bloqueador alfa e beta-adrenérgico. A preferência deve ser o uso de medicações endovenosas devido à facilidade de titulação da medicação e o controle da PA. O nitroprussiato apresenta meia-vida de 3-5 minutos, sendo que o efeito da diminuição ou do aumento da dose é visto em no máximo 5 minutos após a alteração, o que permite um controle rígido da PA. Após a melhora do quadro e controle da PA, deve-se trocar a terapia de endovenosa para via oral, podendo-se fazer uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), como o captopril, ou bloqueadores de canal de cálcio, como o anlodipino.

Em caso de crises convulsivas, o manejo habitual deve ser feito com benzodiazepínicos para abortá-las; em caso de crises recorrentes, deve-se optar pela fenitoína (mais detalhes no capítulo "Abordagem da primeira crise epiléptica").

ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO

Esse tema será abordado nos Capítulos "Abordagem do paciente com acidente vascular cerebral isquêmico agudo", "Hemorragia subaracnóidea" e "Hemorragias intracranianas parenquimatosas".

Vale ressaltar que, entre os acidentes vasculares encefálicos, têm-se o acidente vascular cerebral isquêmico, hemorrágico e a hemorragia subaracnóidea e, para cada um desses, há um alvo de PA diferente, baseado nas diferentes fisiopatologias (Tabela 4). Para controle de PA nesses casos, não há contraindicação de nenhuma das drogas descritas neste capítulo, porém, como um controle rigoroso da pressão é necessário, dá-se preferência para o nitroprussiato devido a seu rápido tempo de ação e meia-vida curta – seu efeito hipotensor diminui cerca de 3-5 minutos após a redução da dose.

EDEMA AGUDO DE PULMÃO HIPERTENSIVO

Edema agudo de pulmão (EAP) hipertensivo é caracterizado por congestão pulmonar, hipertensão e insuficiência respiratória aguda. É a emergência hipertensiva mais comum. Cerca de um terço dos pacientes com EAP tem função ventricular esquerda preservada.

Fisiopatologia

A hipertensão leva a um aumento da pós-carga do ventrículo esquerdo, que, em um coração com a função diastólica ou sistólica alterada, leva a uma insuficiência cardíaca com retenção de líquido na circulação pulmonar. Além disso, a sobrecarga de volume pode piorar esse quadro, assim como a isquemia miocárdica e doenças valvares. A hipertensão pode ser a causa do EAP e também pode ser um fator que exacerba a congestão pulmonar. Por exemplo, em uma sobrecarga de volume com congestão pulmonar, a hipertensão pode ser uma resposta compensatória que leva a um aumento da resistência vascular periférica (e aumento da pós-carga), perpetuando a congestão pulmonar. O marco do EAP hipertensivo é a alta pós-carga.

Sinais, sintomas e diagnóstico

Os sintomas mais comuns são dispneia, intolerância aos esforços, ortopneia, dispneia paroxística noturna, tosse e fadiga. Ao exame, o paciente pode se apresentar em insuficiência respiratória aguda, necessitando de tratamento imediato, estertores crepitantes em todos os campos pulmonares, taquipneia e hipertensão. Podemos identificar também ritmo de galope, com a presença de B3 ou B4.

Uma radiografia de tórax pode confirmar a presença de congestão pulmonar. Além disso, a utilização de ultrassom *point of care* pode auxiliar no diagnóstico, demonstrando linhas B difusas que representam a congestão pulmonar. Um eletrocardiograma deve ser obtido, pois a isquemia miocárdica pode ser a causa do EAP. A dosagem de BNP ou nT-pro-BNP pode auxiliar no diagnóstico (mais detalhes no capítulo "Insuficiência cardíaca aguda").

A presença de congestão pulmonar em todos os campos pulmonares e hipertensão estabelece o diagnóstico de EAP hipertensivo. O diagnóstico é clínico, não se devendo aguardar exames de imagem para iniciar o tratamento. Em casos de dúvida diagnóstica, os exames de imagem como radiografia de tórax e US *point of care* sevem como auxílio.

Tratamento

O marco do EAP hipertensivo é o aumento da pós-carga cardíaca devido à hipertensão e à congestão pulmonar. Deve-se tratar agressivamente a PA com o objetivo de reduzi-la em 25% nas primeiras horas. Para isso, podemos utilizar o nitroprussiato ou a nitroglicerina – ambas as drogas levam à diminuição da pós-carga, reduzindo o trabalho do ventrículo esquerdo, e à diminuição da PA (nitroglicerina em altas doses apenas). Além disso, é indicada a utilização de diurético de alça (furosemida) para a

redução da volemia, o que leva à melhora da congestão. O uso de hidralazina e de betabloqueadores deve ser evitado.

Em pacientes em insuficiência respiratória, o uso de ventilação não invasiva (VNI) é benéfico, com redução de mortalidade e de necessidade de intubação. Uma revisão sistemática da Cochrane Library de 2013 demonstrou um NNT (número necessário para tratar) de 14 e um risco relativo de 0,66 na mortalidade hospitalar, além de um NNT de 8 e risco relativo de 0,55 de necessidade de intubação orotraqueal em pacientes com EAP cardiogênico tratados com VNI e tratamento médico habitual, se comparados com aqueles com tratamento médico habitual apenas. Esse estudo não demonstrou aumento da incidência de infarto agudo do miocárdio com o uso da VNI. A VNI diminui o retorno venoso devido à pressão positiva intratorácica, reduzindo a pré-carga e otimizando a contratilidade cardíaca. Além disso, também diminui a quantidade de líquido nos alvéolos. Na literatura, não foi demonstrada a superioridade de nenhuma modalidade de VNI sobre a outra (CPAP – *continuous positive airway pressure* – e BiPAP – *bilevel positive airway pressure*), porém, para os efeitos citados, apenas o CPAP é suficiente.

SÍNDROME CORONARIANA AGUDA

Esse tema será abordado com mais detalhes nos Capítulos "Dor torácica" e "Síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST".

Uma droga comumente usada em pacientes com síndrome coronariana aguda é a nitroglicerina, que promove vasodilatação das coronárias, levando a um aumento de fluxo do miocárdio e ajudando no controle da dor. É bastante utilizada em pacientes com angina refratária, sendo titulada até o controle da dor ou até a ocorrência de hipotensão. Além disso, possui efeito venodilatador, reduzindo a pré-carga, o que auxilia no manejo da congestão pulmonar e na diminuição do consumo de oxigênio no miocárdio. Deve ser utilizada com cautela em infartos de ventrículo direito.

Os betabloqueadores endovenosos, como esmolol, labetalol e metoprolol, podem ser utilizados desde que não haja evidência de insuficiência cardíaca, congestão pulmonar ou baixo débito. Os betabloqueadores diminuem o consumo de oxigênio pelo miocárdio, também auxiliando no controle da angina.

Deve-se evitar o uso de hidralazina devido à taquicardia reflexa que acontece com o uso desse medicamento, o que pode levar ao aumento de consumo de oxigênio do miocárdio e à piora da isquemia. O uso de nitroprussiato também deve ser evitado, pois há o risco de "roubo de fluxo coronário", que é o fenômeno que ocorre quando a coronária com lesão obstrutiva já se encontra em dilatação máxima e qualquer estímulo vasodilatador ocorrerá na coronária normal. Como, na coronária normal, a resistência ao fluxo será menor, haverá tendência de o fluxo sanguíneo aumentar relativamente na coronária normal em detrimento da coronária doente, levando à piora da isquemia e ao aumento o risco de morte.

DISSECÇÃO AGUDA DE AORTA

Esse tema será abordado com mais detalhes no Capítulo "Síndromes aórticas agudas". Ressaltamos, neste capítulo, apenas algumas considerações sobre o tratamento.

O tratamento inicial da dissecção aguda de aorta (DAA) consiste em analgesia e diminuição do estresse na parede da aorta através do controle da PA e da frequência cardíaca (FC). Isso diminui a tendência de propagação da dissecção.

A analgesia é realizada com opioides até o controle da dor, levando a uma diminuição do estímulo adrenérgico causado pela dor. Deve-se obter o controle de FC e PA o mais rápido possível, tendo como alvo uma FC abaixo de 60 batimentos por minuto, se tolerado, e a PAS mais baixa tolerada, avaliada pela diurese e sintomas, geralmente entre 100 e 120 mmHg. Inicialmente, para o controle da FC, usam-se betabloqueadores endovenosos como esmolol, metoprolol e labetalol. Vale ressaltar que a via é obrigatoriamente endovenosa para se conseguir um efeito rápido das medicações. Como alternativa, para pacientes com intolerância a betabloqueadores, podem-se utilizar bloqueadores de canal de cálcio, como o diltiazem e o verapamil.

Se após atingir o alvo de FC, a PA permanecer elevada, deve-se utilizar o nitroprussiato de sódio, que é um potente hipotensor e apresenta um efeito rápido para atingir a PA-alvo. Vale ressaltar que se deve utilizar o nitroprussiato somente após o uso de betabloqueadores, pois a vasodilatação induzida por esse fármaco leva a uma ativação reflexa do sistema simpático, aumentando a contratilidade

cardíaca e consequentemente a pressão na parede da aorta no local da dissecção.

O tratamento da DAA Stanford A é cirúrgico, devendo ser realizado o mais rápido possível. Essas lesões apresentam mortalidade de 1-2% por hora, atingindo 50% nas primeiras 48 horas. Já a DAA Stanford B apresenta mortalidade em 30 dias de 10-25%, devendo-se realizar o controle clínico. Temos indicação de cirurgia de urgência nas DAA Stanford B apenas se houver isquemia de órgãos ou membros, progressão da dissecção a despeito do tratamento clínico, sinais de ruptura iminente, dor ou hipertensão refratária.

INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA

Hipertensão não controlada pode levar à lesão aguda dos rins na forma de nefroesclerose hipertensiva aguda. É caracterizada por hematúria e elevação na creatinina. Os achados histopatológicos mais comuns são a necrose fibrinoide de arteríolas, que pode levar à isquemia glomerular, e a ativação do sistema renina-angiotensina, que piora a hipertensão.

Em pacientes nessa condição, o controle agressivo da PA leva à piora da função renal devido à diminuição da perfusão renal. Isso ocorre porque a autorregulação do fluxo renal está ajustada a altos níveis de pressão. O controle da PA em longo prazo pode reverter a lesão renal e melhorar sua função.

No caso de crise renal esclerodérmica, que ocorre em pacientes com esclerodermia sistêmica, o uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina, como captopril e enalapril, é a primeira escolha de tratamento.

CRISE ADRENÉRGICA

A crise adrenérgica é caracterizada por uma ativação excessiva do sistema adrenérgico, levando à taquicardia, hipertensão e outros sintomas adrenérgicos. Pode ser causada pelo uso de cocaína, anfetaminas e inibidores da MAO, pela interrupção do uso de clonidina e outros agentes simpatomiméticos, por feocromocitoma e disfunções autonômicas, como na síndrome de Guillain-Barré e em lesões na medula espinal.

Fisiopatologia

A ativação do sistema adrenérgico leva ao aumento da resistência vascular periférica devido à vasoconstrição e a um aumento da frequência cardíaca. Esses dois efeitos podem gerar elevação severa da PA, levando à lesão de órgão-alvo.

FEOCROMOCITOMA

Feocromocitoma é um tumor neuroendócrino produtor de catecolaminas. Suas manifestações mais comuns são hipertensão, palpitações e sudorese. Neste capítulo, iremos abordar o controle da crise hipertensiva aguda causada por essa neoplasia.

A elevação da PA pela descarga adrenérgica pode levar às síndromes descritas neste capítulo; pacientes nessas condições devem ter o mesmo manejo de um paciente sem feocromocitoma. A peculiaridade que temos nesse caso é a possibilidade de um duplo bloqueio adrenérgico, com um alfabloqueador (fenoxibenzamina, doxazosina, prazosina) e um betabloqueador (propranolol) em pacientes com programação cirúrgica de retirada do tumor.

INTERRUPÇÃO DE CLONIDINA

A interrupção do uso de clonidina pode levar a sintomas semelhantes aos do feocromocitoma. O retorno do uso da medicação normalmente leva à melhora dos sintomas.

USO DE COCAÍNA

Vale ressaltar a contraindicação do uso de betabloqueadores nesse caso, pois o uso pode levar a uma maior ativação alfa-adrenérgica, com piora da hipertensão e consequente piora da lesão de órgão-alvo.

DISFUNÇÃO AUTONÔMICA

A disfunção do sistema nervoso autonômico, que pode ocorrer em situações como síndrome de Guillain-Barré, lesão de medula espinal e síndrome de atrofia multissistêmica, pode estar relacionada a emergências hipertensivas. Deve-se dar preferência para o uso de medicações de meia-vida curta, como o nitroprussiato e o labetalol, pois a disfunção autonômica pode levar a variações importantes da PA.

ECLÂMPSIA/PRÉ-ECLÂMPSIA

Pré-eclâmpsia é a ocorrência de hipertensão e proteinúria ou lesão de órgão-alvo em gestantes com mais de 20 semanas; já a eclâmpsia é a ocorrência de convulsão em gestantes com pré-eclâmpsia, sem causa ou condição neurológica predisponente. Pré-eclâmpsia grave é a ocorrência de PA > 160 × 110 mmHg ou PA > 140 × 90 mmHg, com

alteração do nível de consciência, cefaleia intensa, alterações visuais ou lesões de órgão-alvo.

A pré-eclâmpsia severa e a eclâmpsia são consideradas emergências hipertensivas, devendo receber tratamento rápido e agressivo. Se possível, deve ser realizado o parto com urgência. O manejo da PA pode ser realizado com labetalol ou hidralazina. Vale ressaltar que o controle da PA não previne a ocorrência de eclâmpsia. Para a profilaxia de crises convulsivas ou tratamento de eclâmpsia, deve-se realizar a administração de sulfato de magnésio endovenoso, na dose de 6 g de solução a 10% em 15 a 20 minutos, seguido de infusão contínua de 2 g/hora.

INDICAÇÕES DE INTERNAÇÃO, TERAPIA INTENSIVA E SEGUIMENTO

Todos os pacientes com EH têm indicação de internação e, na maioria dos casos, manejo em UTI. As UH não necessitam internação hospitalar, exceto em raras circunstâncias, e, na maioria das vezes, não precisam de qualquer tratamento no DE. O seguimento ambulatorial deve ser rápido em pacientes com UH e EH, pois apresentam alto índice de complicações em curto e médio prazo e, em grande número de casos, apresentam causas secundárias de HAS, que podem ser tratadas e corrigidas.

TABELA 6 Metas pressóricas nas emergências hipertensivas

AVCi – candidatos a terapia fibrinolítica	Antes do trombolítico: < 185 mmHg de sistólica e < 110 mmHg de diastólica Após o trombolítico: < 180 mmHg de sistólica e < 105 mHg de diastólica
AVCi – não candidatos a terapia fibrinolítica	< 220 mmHg de sistólica e < 120 mmHg de diastólica Exceção a casos com infarto agudo do miocárdio, edema agudo de pulmão, dissecção de aorta ou encefalopatia hipertensiva (sugerida por náuseas, vômitos, cefaleia e agitação) associada.
AVCh	< 180 mmHg de sistólica e < 105 mmHg de diastólica Se PIC disponível, manter PPC > 70 mmHg < 140 × 90 mmHg, se < 6 horas do início dos sintomas
HSA	PAS < 160 mmHg
Dissecção de aorta	< 120 mmHg de sistólica e 60 mmHg de pressão arterial média
Crise de feocromocitomoa	PAS < 140 mmHg na primeira hora
Pré-eclâmpsia grave ou eclâmpsia	PAS < 140 mmHg na primeira hora
Infarto agudo do miocárdio e angina instável	140 mmHg de sistólica e 90 mmHg de diastólica
Nos demais casos, reduzir a pressão arterial sistólica em 20-25% de minutos a uma hora. Nas próximas 2 a 6 horas, reduzir para 160 mmHg de sistólica e 100 mmHg de diastólica. Nas próximas 24 a 48 horas, reduzir para níveis normais.	
AVCh: acidente vascular cerebral hemorrágico; AVCi: acidente vascular cerebral isquêmico; HSA: hemorragia subaracnóidea; PAS: pressão arterial sistêmica; PIC: pressão intracraniana; PPC: pressão de perfusão cerebral.	

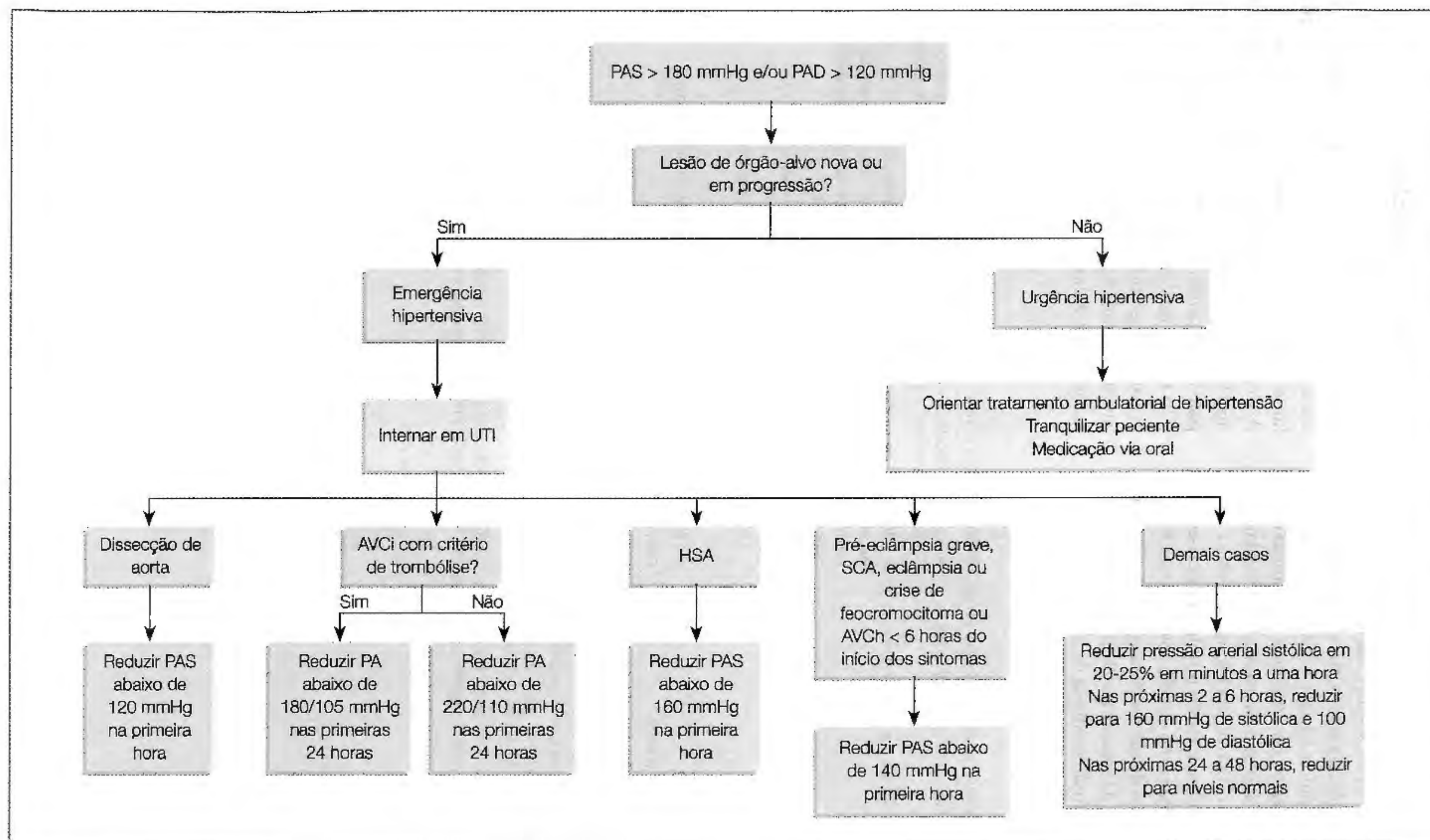


FIGURA 1 Manejo de pacientes com pressão elevada no pronto-socorro.

AVCi: acidente vascular cerebral isquêmico; AVCh: acidente vascular cerebral hemorrágico; HSA: hemorragia subaracnóidea; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica; UTI: unidade de terapia intensiva.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Adebayo O, Rogers RL. Hypertensive emergencies in the emergency department. Emerg Med Clin North Am. 2015 Aug;33(3):539-51.
2. Aronow WS. Treatment of hypertensive emergencies. Annals of Translational Medicine. 2017;5(Suppl 1):S5.
3. August P, Sibai BM. Preeclâmpsia: Clinical features and diagnosis. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 20 maio 2018.
4. Beliga RR, Nienaber CA, Bossone E, et al. The role of imaging in aortic dissection and related syndromes. JACC Cardiovasc Imaging. 2014;7(4):406-24.
5. Black III JH, Manning WJ. Clinical features and diagnosis of acute aortic dissection. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 20 maio 2018.
6. Black III JH, Manning WJ. Management of acute aortic dissection. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 20 maio 2018.
7. Bossone E, La Bounty TM, Eagle KA. Acute aortic syndromes: diagnosis and management, an update. Eur Heart J. 2017. [Epub ahead of print].
8. Cui JS, Jing ZP, Zhuang SJ, et al. D-dimer as a biomarker for acute aortic dissection: a systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2015;9(4):e471.
9. Elliot WJ, Varon J. Evaluation and treatment of hypertensive emergencies in adults. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 20 maio 2018.
10. Elliot WJ, Varon J. Moderate to severe hypertensive retinopathy and hypertensive encephalopathy in adults. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 20 maio 2018.
11. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatmant of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2014 Nov 1;35(41):2873-926.
12. Grassi D, O'Flaherty M, Pellizzari M, et al. Hypertensive urgencies in the emergency department: evaluating blood pressure response to rest and to antihypertensive drugs with different profiles. J Clin Hypertens (Greenwich). 2008;10:662.
13. Malachias MVB, Souza WKSB, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT, et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. Arq Bras Cardiol. 2016;107(3 Supl. 3):1-83.
14. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens. 2013 Jul;31(7):1281-357.
15. Manning WJ, Black III JH. Overview of acute aortic dissection and other acute aortic syndromes. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 20 maio 2018.
16. Marik PE, Rivera R. Hypertensive emergencies: an update. Curr Opin Crit Care. 2011 Dec;17(6):569-80.
17. Martin JFV, et al. Hypertensive crisis profile: prevalence and clinical presentation. Arq Bras Cardiol. 2004;83(2):125-30.
18. Muiesan ML, Salvetti M, Amadoro V, et al. An update on hypertensive emergencies and urgencies. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2015 May;16(5):372-82.
19. Norwitz ER, Repke JT. Preeclâmpsia: Management and prognosis. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 20 maio 2018.
20. Papadopoulos DP, Sanidas EA, Viniou NA, et al. Cardiovascular hypertensive emergencies. Curr Hypertens Rep. 2015 Feb;17(2):5.
21. Patel KK, Young L, Howell EH, et al. Characteristics and outcomes of patients presenting with hypertensive urgency in the office setting. JAMA Intern Med. 2016;176:981.
22. Pereira MAA, et al. Feocromocitoma. Arq Bras Endocrinol Metab. 2004;48(5):751-75.
23. Rodriguez MA, Kumar SK, De Caro M. Hypertensive crisis. Cardiol Rev. 2010 Mar-Apr;18(2):102-7.
24. Salkic S, Brkic S, Batic-Mujanovic O, Ljuca F, Karabasic A, Mustafic S. Emergency room treatment of hypertensive crises. Medical Archives. 2015;69(5):302-6.
25. Varon J, Elliot WJ. Management of severe asymptomatic hypertension (hypertensive urgencies) in adults. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 20 maio 2018.
26. Vital FM, Ladeira MT, Atallah AN. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. Cochrane Database Syst Rev. 2013 May 31;(5):CD005351.
27. von Kodolitsch Y, Schwartz AG, Nienaber CA. Clinical prediction of acute aortic dissection. Arch Intern Med. 2000;160:2977.
28. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2018;71:e13-e115.
29. Young Jr WF, Kebebew E. Treatment of pheochromocytoma in adults. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 20 maio 2018.

40

Síndromes aórticas agudas

Rodrigo Antonio Brandão Neto
Julio Flávio Meirelles Marchini

Pontos importantes

- Trata-se de conjunto de condições raras, mas com evolução rápida e fatal e que se apresentam com características clínicas semelhantes que incluem: hematoma intramural, úlcera aterosclerótica penetrante, trauma de aorta com laceração e dissecção de aorta (DA).
- Fatores de risco incluem: hipertensão arterial crônica, tabagismo, trauma torácico (em especial de alta energia com desaceleração importante) e doenças aórticas (coartação de aorta, Marfan, Ehlers-Danlos e vasculite aórtica), entre outras condições.
- A suspeita diagnóstica é realizada pela presença de fatores de risco associada com sintomas característicos, como dor torácica, diaforese e outras alterações.
- Angiotomografia é o exame ideal para avaliação, mas em pacientes instáveis o ecocardiograma transesofágico é mais prático.
- A presença de lesões na aorta ascendente (Stanford tipo A) tem mortalidade de 1-2% por hora, atingindo 50% nas primeiras 48 horas.
- DA ascendente tem indicação cirúrgica de emergência.
- Deve-se controlar agressivamente a frequência cardíaca com betabloqueadores; e para controle pressórico, se necessário, são utilizados vasodilatadores como o nitroprussiato de sódio.
- Dissecções Stanford tipo B: aorta descendente não tem indicação cirúrgica de emergência exceto se houver isquemia de órgãos ou membros, progressão da dissecção, sinais de ruptura iminente, dor refratária e hipertensão refratária.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

As síndromes aórticas agudas englobam um conjunto de condições raras, mas com evolução rápida e fatal e que se apresentam com características clínicas semelhantes. Essas características são a presença de hematoma intramural, úlcera aterosclerótica penetrante, trauma de aorta com laceração e dissecção de aorta (DA).

A DA é uma lesão de clivagem da camada média da aorta criada por uma coluna de sangue dissecante ou por rompimento do vaso vasorum. O termo aneurisma dissecante aórtico foi incorretamente aplicado a essa entidade em 1826 por René Laennec. Hoje, o termo DA é preferido para diferenciar do aneurisma aórtico porque a aorta afetada é raramente aneurismática. Apesar dos avanços em seu manejo, a taxa de mortalidade intra-hospitalar para pacientes tratados para DA permanece entre 25 e 30%.

A DA é três vezes mais comum nos homens do que nas mulheres, embora as mulheres tenham maior probabilidade de apresentar o diagnóstico tardiamente e apresentam um prognóstico pior. A incidência de DA aumenta com a idade. A incidência exata e a prevalência da DA são difíceis de determinar por causa da subnotificação dessa condição. A incidência estimada é de 2,6 a 3,5 casos a cada 100.000 pessoas ao ano com mortalidade de 1 a 2/100.000 habitantes/ano.

FATORES DE RISCO

A hipertensão é o fator de risco mais comum associado à DA e é encontrada em mais de 70% dos pacientes. Uma história de cirurgia cardíaca está presente em 18% dos pacientes e a valva aórtica bicúspide em 14% de todos os pacientes com DA, ocorrendo principalmente em dissecções proximais. A aterosclerose é frequente nestes pacientes, até pela

faixa etária média ser maior que 60 anos, que é frequentemente acometida. Pacientes com DA podem ter história familiar positiva de doenças aórticas.

A síndrome de Turner apresenta risco > 6% de desenvolver DA durante a vida. A DA é incomum antes dos 40 anos, exceto em associação com cardiopatia congênita, doença do tecido conjuntivo ou vasculites inflamatórias. Cerca de 44% dos pacientes com síndrome de Marfan podem desenvolver dissecção aórtica. As vasculites inflamatórias associadas à doença da aorta torácica incluem arterite de Takayasu, arterite de células gigantes, doença de Behçet e sífilis. A DA aguda também pode ocorrer com o uso de estimulantes, esforço físico principalmente na forma de levantamento de peso, cirurgia cardíaca ou a inserção intra-aórtica da bomba de balão.

O traumatismo contuso de uma lesão de desaceleração de alta velocidade geralmente causa ruptura aórtica traumática, que é uma entidade distintamente diferente da DA. A Tabela 1 apresenta os principais fatores de risco para desenvolver DA.

TABELA 1 Fatores de risco para desenvolver dissecção de aorta

▪ Hipertensão arterial crônica
▪ Tabagismo
▪ Trauma torácico (em especial de alta energia com desaceleração importante) ▪ No trauma, o local mais comum de lesão é o istmo aórtico, seguido pela aorta ascendente.
▪ Doenças aórticas (coartação de aorta, Marfan, Ehlers-Danlos, vasculite aórtica)
▪ História familiar de doença aórtica
▪ Aneurisma torácico conhecido
▪ Cirurgia aórtica prévia
▪ Uso de cocaína, crack ou anfetaminas

FISIOPATOLOGIA

Com cada contração, o coração simultaneamente torce e balança de lado a lado, resultando em flexão da aorta ascendente e aorta descendente. Com uma média de 70 batimentos cardíacos/min, esta sequência ocorre cerca de 37 milhões de vezes ao ano, causando um estresse repetitivo na aorta.

A parede aórtica tem três camadas distintas: íntima, média e adventícia. A camada média é composta de tecido elástico e músculo liso que dão às propriedades da aorta sua distensibilidade e integridade. A dissecção ocorre através de uma degeneração da camada média, exposta ao estresse e que pode por diferentes motivos ter maior fragilidade e propensão a cursar com lesão e dissecção.

A degeneração da camada média pode ocorrer com o envelhecimento normal. A hipertensão acelera o progresso da degeneração mediana. Embora inicialmente se acreditasse que esse processo não era inflamatório, evidências mais recentes sugeriram infiltração de células inflamatórias na degeneração medial.

As forças hidrodinâmicas repetitivas produzidas pela ejeção do sangue na aorta com cada ciclo cardíaco contribuem para o enfraquecimento da camada íntima aórtica e para a degeneração medial. Essas forças hidrodinâmicas afetam principalmente a aorta ascendente. A hipertensão prolongada intensifica essas forças e resulta em um aumento na degeneração medial. Uma válvula bicúspide pode interromper o fluxo laminar e reorientar o fluxo de sangue para a parede aórtica, produzindo lesão local. Nas síndromes de Marfan e Ehlers-Danlos, as forças hidrodinâmicas normais atuam sobre uma camada média aórtica que já está enfraquecida. Como resultado da degeneração da camada média e da flexão repetida da aorta, o estresse hidrodinâmico rasga a camada íntima da aorta e uma coluna de sangue ganha acesso, causando dissecção. A dissecção pode progredir anterógrada ou retrogradamente.

Alternativamente, essas forças provocam a ruptura do vaso vasorum da aorta, que causa hemorragia na camada média aórtica. Os hematomas intramurais representam até 30% das síndromes aórticas agudas. A profundidade de penetração na camada média e distância e direção da dissecção são pelo menos parcialmente determinadas pelo grau de degeneração da camada média da aorta. Forma-se ainda um hematoma de dissecção que pode migrar de forma anterógrada ou retrógrada, ou ambas, formando um chamado lúmen falso, podendo romper no verdadeiro lúmen da aorta ou através da camada adventícia no saco pericárdico ou cavidade pleural. Como a parede externa da aorta que contém o hematoma é delgada, a ruptura é muito mais provável de ocorrer para o exterior. Os fatores mais importantes que favorecem a contínua dissecção da aorta são o grau de elevação da pressão sanguínea e a inclinação da onda de pulso (padrão dP/dt).

Outro mecanismo de dissecção é a ulceração da aterosclerose aórtica. Ocorre em pacientes com extensa aterosclerose e é comumente localizada na

aorta torácica descendente. A ulceração pode levar à formação de hematoma na camada média da aorta, fenômeno provavelmente predisposto em pacientes cuja camada média já iniciou processo degenerativo, conforme já descrito.

A complicação advinda da DA, além da própria ruptura, é a dissecção de ramos da aorta, ocasionando isquemia cerebral, coronariana, renal, mesentérica espinhal ou de membros. Além disso, o lúmen falso pode comprimir ou obstruir a luz verdadeira e isso se traduz nos achados clínicos discutidos na próxima seção.

ACHADOS CLÍNICOS

A suspeita de DA é realizada na presença de paciente com fatores de risco e sintomas e exame físico característicos. Embora possa ocorrer em qualquer momento do dia, a DA é mais frequente nas primeiras horas da manhã. A dor é o sintoma mais comum, afetando mais de 90% dos pacientes, sendo a instalação abrupta em 85% dos casos, podendo ocorrer na região do tórax ou no dorso. Existem relatos de DA completamente sem dor. A maioria dos casos de dissecção da aorta indolor é de natureza crônica e ocorre em pacientes idosos. A dor geralmente é excruciante, ocorre abruptamente, é mais grave no início e costuma ser descrita como afiada, mais frequentemente como sensação de rasgão. A localização da dor pode ajudar a localizar a dissecção com a dor torácica anterior sendo associada à dor ascendente da aorta, do pescoço e do maxilar com arco aórtico, dor na área interescapular com a aorta torácica descendente e dor na região lombar ou abdome com envolvimento abaixo do diafragma. A migração da dor consistente com a propagação da dissecção sugere DA, mas ocorre em apenas 17% dos casos.

A dor é muitas vezes acompanhada de outros sintomas, como diaforese, náuseas, vômitos, tonturas e sudorese. O aparecimento de síncope no início da DA ocorre em aproximadamente 9% dos casos e pode ser a única apresentação em alguns pacientes. Em geral, é preditiva de dissecção no pericárdio, causando tamponamento pericárdico, mas pode ocorrer por interrupção transitória do fluxo sanguíneo para a vasculatura cerebral. Outras causas de síncope na DA são hipovolemia, tônus vagal excessivo e anormalidades da condução cardíaca. Os pacientes com DA e síncope apresentam maior mortalidade. Os sintomas neurológicos, como fraqueza focal ou alteração no estado mental, ocorrem em até 17% dos casos.

Hipertensão grave refratária à terapia médica pode ocorrer se a dissecção envolver as artérias renais com posterior liberação de renina. Se a hipotensão estiver presente, a dissecção progrediu para o pericárdio, com tamponamento pericárdico resultante, ou hipovolemia ocorreu por ruptura através da camada adventícia. Pseudo-hipotensão, condição em que a pressão arterial nos braços é baixa ou impossível de se perceber, e a pressão arterial central é normal ou alta, pode estar presente. Isso resulta da interrupção do fluxo sanguíneo para as artérias subclávias.

A regurgitação aórtica ocorre em até 32% dos pacientes e é mais comum com a dissecção do tipo A. O sopro de insuficiência aórtica pode estar presente e a insuficiência cardíaca pode se desenvolver. O paciente com DA presumida deve ser examinado cuidadosamente para achados que sugerem hemorragia no pericárdio ou tamponamento, como distensão venosa jugular, sons cardíacos abafados, taquicardia e hipotensão. Quando a integridade de um dos ramos da aorta está comprometida, ocorrem achados isquêmicos.

Os déficits de pulso e as discrepâncias na pressão arterial entre os membros podem ser úteis, se presentes, mas têm uma sensibilidade de apenas cerca de 20-30%. A diferença de pressão sistólica maior ou igual a 20 mmHg em cada membro superior define discrepância de pulsos. Normalmente, estes estão presentes nas extremidades superiores e resultam do envolvimento de uma ou ambas as artérias subclávias. A obstrução de uma ou ambas as artérias ilíacas ou artérias femorais superficiais pode produzir déficits de pulso nas extremidades inferiores.

Síncope é descrita em 5 a 10% dos pacientes e hipotensão ocorre por ruptura da aorta ou evolução da dissecção. Achados neurológicos podem ocorrer, dependendo do sítio de interrupção do fluxo sanguíneo, com 2 a 3% dos pacientes evoluindo com paraplegia. Em até 3% dos casos, uma dissecção proximal pode dissecar-se no *ostium* de uma artéria coronária, usualmente a artéria coronária direita, e causar infarto agudo do miocárdio (IAM), em geral inferior a posterior. A extensão distal das dissecções aórticas no abdome pode causar isquemia mesentérica, insuficiência renal, déficit de pulso femoral e isquemia das extremidades inferiores.

A Tabela 2 apresenta a frequência dos achados clínicos em pacientes com DA.

TABELA 2 Prevalência de sintomas e sinais e alterações de radiografia torácica e eletrocardiografia do registro internacional de dissecção de aorta

Categoria	Disseção tipo A	Dissecção tipo B
Dor torácica ou nas costas	87,5%	88,7%
Dor intensa	87,5%	88,7%
Dor de início abrupto	83,3%	85,4%
Dor migratória	13,7%	16,8%
Déficit neurológico focal	17,2%	7%
Hipotensão, choque e tamponamento	32,6%	5%
Hipertensão no início	27,6%	64,6%
Déficit de pulso	35,9%	26,3%
Insuficiência aórtica	51,8%	13,6%
Dor abdominal	24,9%	41,1%
Alargamento mediastinal na radiografia torácica	53,7%	42,6%
Sobrecarga de VE no ECG	20,9%	27,3%
Isquemia/infarto no ECG	21,9%	10,1%

ECG: eletrocardiograma; VE: ventrículo esquerdo.

TABELA 3 Escore de risco para detecção de dissecção de aorta (ADD-RS)

Antecedentes	Características da história	Exame físico
Síndrome de Marfan	História abrupta de dor	Déficit de pulso ou diferencial de pressão sistólica
História familiar de doença aórtica	Dor intensa torácica, dorsal ou abdominal	Déficit neurológico na presença de dor
Cirurgia ou manipulação aórtica	Dor lancinante, rasgante	Novo sopro de insuficiência aórtica na presença de dor
Aneurisma de aorta torácico conhecido		Hipotensão
Doença aórtica valvar		Choque
Um ponto para cada coluna.		

Caso o paciente tenha 0 ou 1 ponto, está indicado solicitar o dímero D. Se o dímero D vier < 500 ng/mL FEU* não é necessário continuar a investigação de síndrome aórtica. Se o dímero D vier ≥ 500 ng/mL FEU está indicado solicitar a angiotomografia de aorta torácica**.
Caso o paciente tenha 2 ou 3 pontos, está indicado solicitar diretamente a angiotomografia de aorta torácica**.
* Unidades equivalentes de fibrinogênio.
** Também são exames aceitáveis a ecocardiografia transesofágica e a angiorressonância aórtica.

ESCORE DE RISCO

Com os antecedentes, história e exame físico é possível aplicar o escore de risco para detecção de dissecção de aorta (ADD-RS) – Tabela 3. Em 2018, no estudo ADvISED, que incluiu múltiplos centros europeus e o pronto-socorro do InCor-HCFMUSP, foram arrolados 1.850 pacientes. Neste estudo, os pacientes ADD-RS de 0 ou 1 e dímero D negativo foram classificados como de baixo risco. Trata-se da metade dos pacientes avaliados. Eles foram liberados do pronto-socorro sem exame de imagem. A taxa de falha desta estratégia foi de apenas 0,3%.

EXAMES COMPLEMENTARES

Os principais exames utilizados são o dímero D e exame de imagem, conforme o escore de risco já descrito.

Apesar da pouca utilidade dos exames laboratoriais, é recomendado solicitar dosagem de hemograma completo, troponina, creatinina, AST, ALT, lactato, gasometria e dímero D.

O eletrocardiograma (ECG) não apresenta nenhuma alteração específica para DA, salvo quando houver dissecção próximo ao óstio das coronárias, levando à obstrução ao fluxo coronariano. No entanto, 15% dos pacientes com DA podem ter anormalidades eletrocardiográficas que sugerem isquemia, pois a dissecção pode envolver as artérias coronárias. O ECG geralmente mostra hipertrofia ventricular esquerda em 26% dos casos, refletindo hipertensão de longa duração. Outros achados incluem mudanças inespecíficas da onda ST-T e infarto prévio da onda Q. Não há anormalidades observadas no ECG em 31% dos casos e ocorrem alterações inespecíficas de segmento ST em 42% dos pacientes.

Os estudos radiográficos de tórax de rotina são anormais em 80 a 90% dos pacientes, mas as anormalidades são inespecíficas e raramente diagnosticadas. O alargamento mediastinal está presente em apenas metade dos casos e derrame pleural está presente em 19% dos casos. Outras alterações na radiografia de tórax incluem:

- Contorno aórtico anormal.
- Dupla curva aórtica.
- Derrame pleural.
- Desvio de traqueia.

Uma radiografia de tórax simples isoladamente é inadequada para excluir a DA. As radiografias de tórax anteriores, quando disponíveis, são úteis para comparação.

O ecocardiograma transtorácico (ETT) é uma ferramenta insensível para a detecção da DA porque não visualiza o arco aórtico ou grande parte da aorta descendente. Embora existam testes de imagem mais sensíveis, o ETT pode fornecer informações valiosas sobre a presença de derrame pericárdico ou regurgitação aórtica e pode ajudar a determinar se o tamponamento cardíaco é causa de hipotensão em paciente com DA, mas tirando essas situações o exame não tem grande benefício nestes pacientes. A sensibilidade do exame é de 78% na dissecção do tipo A e 31-55% no tipo B.

O ecocardiograma transesofágico (ETE) pode ser realizado rapidamente na cama do paciente com sedação ou anestesia leve e não requer injeção de radiação ou agente de contraste. A visualização da aorta ascendente distal e do arco proximal pode ser difícil devido à interposição da traqueia cheia de ar e do brônquio do tronco esquerdo, mas a avaliação desse chamado ponto cego pode ser auxiliada por sondas de biplano e multiplaneamento. A precisão diagnóstica do ETE depende da experiência e disponibilidade do ecocardiógrafo. É o método de diagnóstico primário em muitas instituições para detectar DA e é o procedimento de escolha em pacientes instáveis que não podem deixar a área de ressuscitação ou a sala de cirurgia. A sensibilidade varia entre 97 e 99%, mas a especificidade varia entre 63 e 96%; o exame é muito dependente do operador.

A angiotomografia de aorta (TC) é o teste de diagnóstico de escolha na maioria das instituições, com sensibilidade de 85 a 95% e especificidade de 87 a 100%. Os achados sugestivos de DA incluem dilatação da aorta, identificação de uma aba intimal e clara demonstração dos lúmens falso e verdadeiro. A tomografia computadorizada multidetectora (TCMD) de 64 canais (ou mais) está sendo usada em alguns centros como parte de um protocolo TC de triagem tripla para pacientes com risco baixo a moderado de síndrome coronariana aguda em que a embolia pulmonar e a DA também está sendo considerada no diagnóstico diferencial. No entanto, uma metanálise de 2013 e um estudo com mais de 1.000 pacientes em 2016 demonstraram que a triagem tripla resulta em maior dose de radiação ionizante e maiores volumes de material de contraste iodado sem claro benefício na identificação de DA e embolia pulmonar.

A ressonância magnética (RM) é uma opção atraente para a detecção de DA em pacientes estáveis em quem o diagnóstico é incerto, porém pouco disponível na maioria dos prontos-socorros. A sensibilidade e a especificidade são excelentes, sendo de 95 e 100%, respectivamente. A RM demonstra o local da lesão inicial em 85% dos casos e ajuda a avaliar a extensão da dissecção, presença de insuficiência aórtica e velocidades de fluxo diferencial nos lúmens verdadeiros e falsos e nos ramos laterais aórticos sem material de contraste ou radiação ionizante, além de não ser invasiva. O exame, assim como a angiotomografia, permite mapa completo e detalhado de toda a aorta, além de fornecer dados sobre insuficiência aórtica. Sua disponibilidade, no entanto, é limitada e é difícil de realizar em pacientes instáveis.

A taxa de mortalidade em pacientes com DA é superior a 1%/hora, assim após o início da DA uma decisão sobre o estudo de diagnóstico deve ser tomada o mais rápido possível. Em pacientes com insuficiência renal ou alergia ao contraste, ou aqueles considerados muito instáveis para serem submetidos a tomografia computadorizada, a alternativa é o ETE. Se o paciente tiver um eco transtorácico diagnóstico (isto é, positivo), o diagnóstico é estabelecido, mas estudos confirmatórios adicionais podem ser ou não necessários, dependendo da preferência. Um ETT negativo não exclui a dissecção, e a imagem adicional é sempre indicada.

A aortografia, por sua vez, é um exame raramente indicado, não sendo mais considerada o padrão-ouro para o diagnóstico. O exame em geral só é sugerido quando existir indicação de avaliação concomitante de coronárias.

CLASSIFICAÇÃO

A classificação anatômica é importante para o diagnóstico e a terapia. A classificação de Stanford é o sistema mais comum e é baseada na localização anatômica da dissecção. As dissecções de tipo A envolvem necessariamente a aorta ascendente e representam cerca de 62% de todas as dissecções. As dissecções do tipo B envolvem a aorta descendente e representam 38% das dissecções. Existe um tipo raro de dissecção que acomete apenas a crossa da aorta, mas não se estende além do tronco bra-

quiocefálico. Como em termos de mortalidade essas dissecções se comportam como as do tipo B, Lempel et al. propõem no periódico *Radiology* em 2014 que sejam classificadas como do tipo B. As dissecções do tipo A exigem uma abordagem terapêutica diferente. Os pacientes com dissecção do tipo B tendem a ser mais idosos, tabagistas com doença pulmonar crônica e, mais frequentemente, têm aterosclerose e hipertensão generalizadas em comparação com pacientes com dissecção proximal da aorta. A dissecção é aguda se tem menos de 2 semanas de duração, subaguda entre 2 e 6 semanas de duração e crônica se presente por mais de 6 semanas. A abordagem das demais síndromes aórticas (hemorragia intramural e úlcera aórtica penetrante) tem recomendações de manejo similares. A ulceração focal sem dissecção ocorre geralmente na aorta distal descendente. A progressão das úlceras penetrantes resulta em aumento progressivo da aorta, com formação de aneurisma sacular e fusiforme. Os pacientes podem ter um hematoma intramural e uma úlcera aterosclerótica penetrante.

Classificação de Stanford:

- A: envolve aorta ascendente.
- B: envolve aorta descendente (e/ou crossa*).

Classificação de De Bakey:

- I: envolvimento extenso aorta.
- II: envolvimento de aorta ascendente isoladamente.
- III: envolvimento de aorta descendente.
  A. Envolve a aorta torácica descendente distal à subclávia esquerda e proximal à artéria celíaca.
  B. Envolve aorta torácica descendente distal à artéria subclávia esquerda sem envolvimento de aorta ascendente.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial para o paciente com sintomas sugestivos de DA é extenso. Os sinais e sintomas associados à DA variam e dependem da extensão do envolvimento da aorta e do vaso derivado. Outras suspeitas diagnósticas iniciais incluem isquemia miocárdica, insuficiência cardíaca ou embolia pulmonar. Várias síndromes clínicas são particularmente sugestivas de DA, como dor que é de início súbito, dor migratória, dor torácica com déficits neurológicos concomitantes ou síncope e dor torácica com déficit de pulso. Embora a dor torácica seja o sintoma mais comum de DA, é também a queixa de apresentação mais comum de pelo menos três outras entidades clínicas mais graves e mais comuns, como infarto agudo do miocárdio (IAM) aguda, embolia pulmonar e pericardite. Um eletrocardiograma (ECG) pode ser útil na exclusão

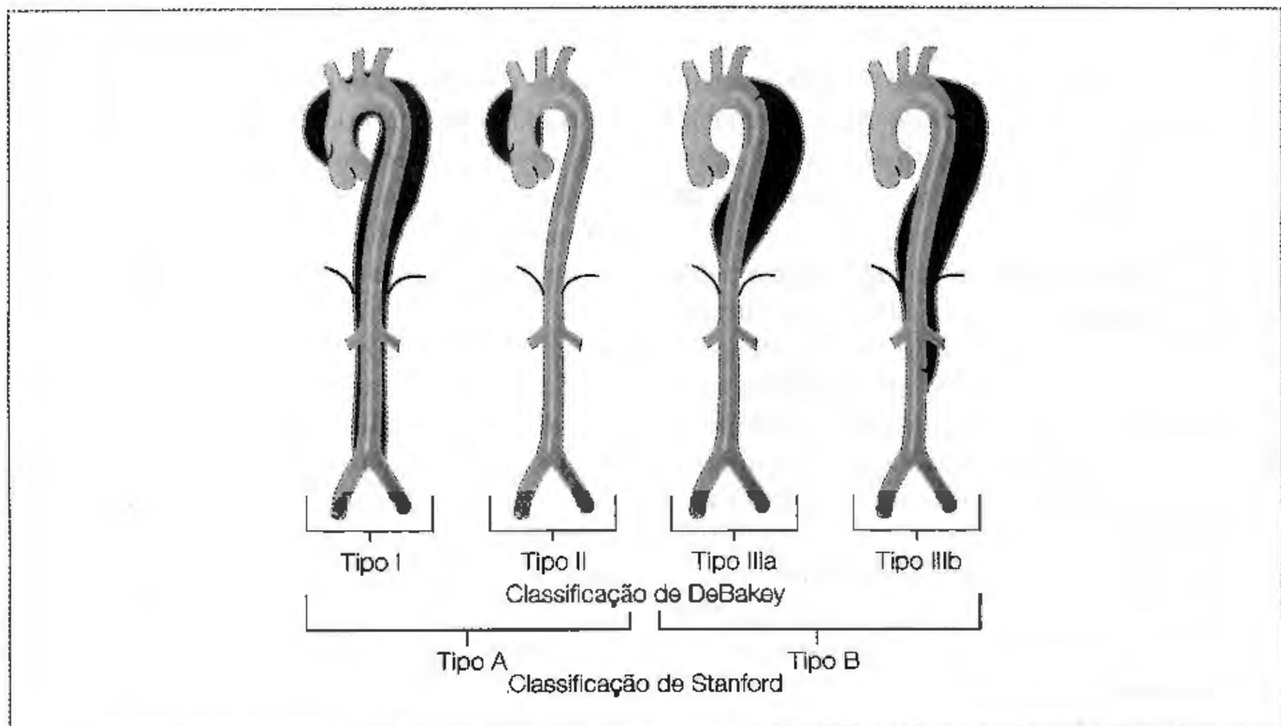


FIGURA 1 Classificações de DeBakey e de Stanford.

de IAM, embora a DA e o IAM possam coexistir como resultado do procedimento de dissecção retrógrada ao óstio de uma artéria coronária e causando infarto. Nos casos em que a DA é excluída, a TC pode revelar outras anormalidades que explicam a apresentação de um paciente (p. ex., embolia pulmonar). Uma DA pode envolver a artéria carótida e apresentar-se como um quadro de isquemia cerebral. O diagnóstico de DA deve ser considerado em qualquer paciente com novo diagnóstico de derrame pericárdico, tamponamento pericárdico ou insuficiência aórtica.

TRATAMENTO

O tratamento precoce na DA é fundamental e deve ser iniciado antes da confirmação do diagnóstico, enquanto os testes de diagnóstico estão sendo realizados. Os opioides devem ser administrados em doses adequadas para controlar a dor e diminuir o tônus simpático. Pacientes com DA são tipicamente hipertensos. Os dois objetivos do manejo médico são reduzir a pressão arterial e diminuir a taxa de aumento do pulso arterial (dP/dt) para diminuir as forças de cisalhamento. Recomenda-se uma pressão sanguínea-alvo de 100 a 120 mmHg sistólica e uma frequência cardíaca inferior a 60 batimentos/minuto.

A presença de lesões na aorta ascendente (classificada como Stanford tipo A) tem mortalidade de 1-2% por hora, atingindo 50% nas primeiras 48 horas.

O risco é maior ainda quando há extravasamento de sangue para o espaço pericárdico (tamponamento cardíaco), envolvimento de coronárias, artérias carótidas, vertebrais ou envolvimento da valva aórtica.

Os bloqueadores beta-adrenérgicos são a pedra angular do tratamento clínico da DA e são eficazes quando utilizados como único agente, além de opioides e analgesia por dor. Como os vasodilatadores, como o nitroprussiato de sódio ou o fenoldopam, aumentam a frequência cardíaca e também aumentam a dP/dt, requerem o uso concomitante de um betabloqueador.

O tratamento inicial recomendado é com esmolol e o uso de analgesia opioide, como morfina ou fentanil. O esmolol é um betabloqueador titulável de curta ação que pode ser usado em tratamento para controle hemodinâmico na DA. Esmolol é um betabloqueador de ação ultracurta dado como um *bolus* inicial de 500 μg/kg, seguido de uma infusão de 50 a 200 μg/kg/min. Embora o esmolol seja frequentemente utilizado na DA, um agente adicional é tipicamente necessário para aumentar os efeitos anti-hipertensivos.

O nitroprussiato de sódio é um agente bastante utilizado, mas requer o uso concomitante de um betabloqueador para atenuar a taquicardia reflexa e é comparativamente trabalhoso para preparar e administrar. A infusão inicial é de 0,5 a 3 μg/kg/min; a infusão é ajustada para alcançar os mesmos objetivos hemodinâmicos já descritos. A nitroglicerina intravenosa (IV) é muitas vezes utilizada inicialmente em pacientes com dor torácica hipertensiva e DA possível ou incerta. A nitroglicerina é um dilatador arterial menos efetivo que o nitroprussiato, sendo menos utilizada em comparação com o nitroprussiato de sódio. Como o nitroprussiato, a nitroglicerina deve ser acompanhada por um betabloqueador. A nicardipina pode ser usada como agente de segunda linha em situações em que os betabloqueadores não sejam bem tolerados.

Os pacientes que apresentam hipotensão secundária a ruptura aórtica ou tamponamento pericárdico devem ser ressuscitados com fluidos IV e transportados rapidamente para a sala de cirurgia a fim de ter uma chance de sobreviver. A pressão arterial deve ser medida em todos os quatro membros, se necessário, para garantir que não se trate de uma pseudo-hipotensão causada por uma aba intimal que obstrua a extremidade em que a pressão arterial é medida. Em pacientes com hipotensão marcada, um diagnóstico importante que deve ser descartado de imediato é a ruptura para o pericárdio, provocando tamponamento cardíaco. A melhor forma é a ultrassonografia à beira do leito. Caso se confirme o tamponamento cardíaco, deve-se proceder com a pericardiocentese de alívio, que pode elevar a pressão arterial enquanto aguarda a cirurgia definitiva (ver capítulo "Pericardite aguda e tamponamento cardíaco").

As dissecções aórticas agudas requerem tratamento cirúrgico imediato. O segmento aórtico que contém a laceração íntima original é ressecado sempre que possível, com a reposição do enxerto da aorta ascendente para redirecionar o sangue para o verdadeiro lúmen. Se a insuficiência aórtica estiver presente, pode ser corrigida através da correção ou substituição da válvula aórtica. Pacientes com dissecções de tipo A têm uma taxa de mortalidade

intra-hospitalar de 27% quando tratados cirurgicamente comparados a 56% quando tratados apenas clinicamente.

A indicação de cirurgia para o tipo B é a evolução para complicações, ou seja: isquemia de órgãos ou membros, progressão da dissecção, sinais de ruptura iminente, dor refratária, hipertensão refratária. Nas DA do tipo B sem complicações, a mortalidade em 2 anos é de 88,9 ± 3,7%. Um estudo de 2009 comparou de forma randomizada o tratamento clínico com cirurgia endovascular em 140 pacientes que não tinham isquemia de órgãos ou membros ou outros sinais de complicação da dissecção. Não houve diferença de sobrevivência mesmo após dois anos, mostrando que não há benefício incremental no tratamento cirúrgico nesses casos.

INDICAÇÕES DE INTERNAÇÃO, TERAPIA INTENSIVA E SEGUIMENTO

Todos os pacientes com síndromes aórticas agudas têm indicação de internação e inicialmente em ambiente de UTI. Nos casos que foram abordados, os pacientes devem ser seguidos para controle de pressão arterial e demais fatores de risco. Nos casos que não foram abordados (DA tipo B sem indicação cirúrgica de emergência), os pacientes devem ser seguidos para controle de pressão arterial e monitorização de momento de indicar cirurgia.

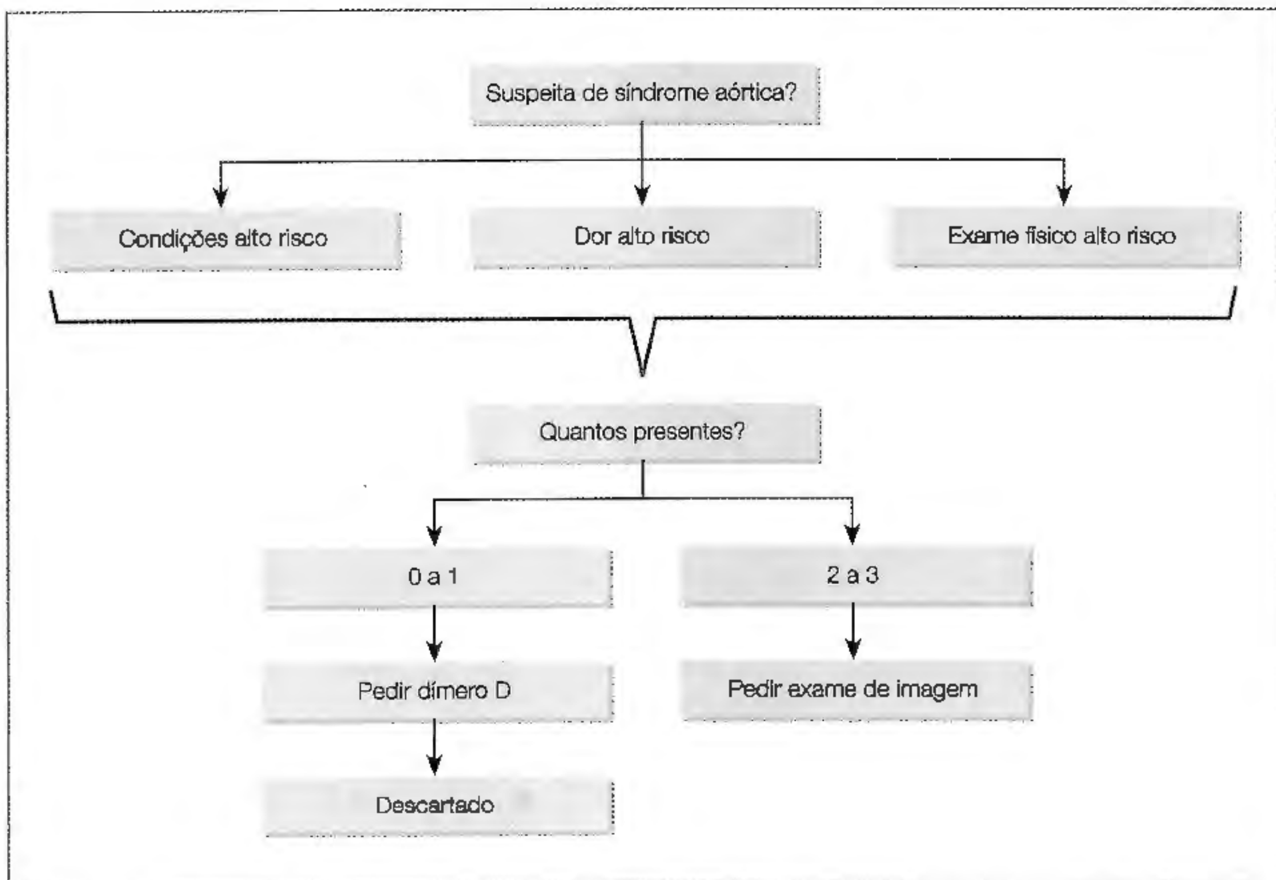


FIGURA 2 *Aortic Dissection Detection Risk Score.* O escore é realizado na suspeita clínica de síndrome aórtica. É marcado 1 ponto para três itens: condições de alto risco, dor de alto risco ou exame físico de alto risco. As condições de alto risco são: Marfan, história familiar de aneurisma de aorta, valvopatia aórtica, cirurgia aórtica e aneurisma conhecido. A dor de alto risco é abrupta, intensa e descrita como rasgante ou lancinante. O exame físico de alto risco inclui déficit de perfusão compatível com dissecção de aorta, nova insuficiência aórtica e hipotensão e choque.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Baliga RR, Nienaber CA, Bossone E, Oh JK, Isselbacher EM, Sechtem U, et al. The role of imaging in aortic dissection and related syndromes. JACC Cardiovasc Imaging. 2014;7(4):406-24.
2. Black JH, Manning WJ. Clinical features and diagnosis of acute aortic dissection. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 25 maio 2018.
3. Black JH, Manning WJ. Management of acute aortic dissection. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 25 maio 2018.
4. Bossone E, LaBounty TM, Eagle KA. Acute aortic syndromes: diagnosis and management, an update. Eur Heart J. 2017.
5. Cui JS, Jing ZP, Zhuang SJ, Qi SH, Li L, Zhou JW, et al. D-dimer as a biomarker for acute aortic dissection: a systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2015;94(4):e471.
6. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. Corrigendum to: 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. Eur Heart J. 2015;36:2779.
7. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. Circulation. 2010;121:e266.
8. Johnson RA, Prince LA. Aortic dissection and related syndromes. In: Tintinalli JE. Tintinalli emergency medicine. McGraw-Hill; 2016.
9. Woo KM, Schneider JI. High-risk chief complaints I: chest pain – the big three. Emerg Med Clin North Am. 2009;27(4):685-712, x.

41

Pericardite aguda e tamponamento cardíaco

Rodrigo Antonio Brandão Neto
Julio Flávio Meirelles Marchini
Carla Andrade Petrini

Pontos importantes

- A pericardite aguda é definida como sintomas e/ou sinais resultantes de inflamação do pericárdio, com duração de não mais do que 1 a 2 semanas, podendo ocorrer em uma variedade de doenças, mas a maioria dos casos é considerada idiopática.
- A pericardite tem como principais manifestações dor torácica aguda, atrito pericárdico, alterações eletrocardiográficas e efusões pericárdicas.
- O eletrocardiograma (ECG) pode apresentar supradesnivelamento de segmento ST e complexos de baixas voltagens.
- Pacientes com tamponamento cardíaco apresentam-se com hipotensão, distensão venosa, bulhas abafadas e pulso paradoxal.
- O tratamento de escolha para pericardites agudas é com anti-inflamatórios não esteroidais e colchicina. A colchicina é associada com diminuição da recorrência de pericardite.
- O tamponamento cardíaco é tratado com pericardiocentese. Em pacientes com pericardite constritiva, o tratamento é a pericardiectomia.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

O pericárdio é composto de dois folhetos, o pericárdio fibroso e o seroso. O pericárdio fibroso é a camada mais externa, ligada ao tendão central do diafragma. O tecido adiposo extrapericárdico pode se localizar no ângulo entre o pericárdio e o diafragma de cada lado. O pericárdio é aderido ao esterno e à pleura mediastinal, exceto onde é separado deste último pelo nervo frênico. O pericárdio seroso recobre duplamente o mediastino, sendo que a camada parietal é aderida ao pericárdio fibroso e a camada visceral (ou epicárdio) é aderida ao coração. O espaço entre as camadas do pericárdio seroso é a cavidade pericárdica e normalmente contém de 15 a 50 mL de fluido seroso representando um ultrafiltrado do plasma. O nervo frênico supre o pericárdio de fibras vasomotoras e sensitivas. A dor pericárdica é subesternal difusa, mas pode irradiar.

O pericárdio serve como uma barreira para infecções cardíacas. É inervado por mecanorreceptores, quimiorreceptores e receptores que participam de reflexos como o de Bezold-Jarisch e, por causa dessa inervação, seu acometimento usualmente associa-se com dor significativa.

O pericárdio pode ser acometido por uma ampla variedade de doenças, sendo a mais comum a pericardite aguda. A incidência de pericardite aguda é relatada variando entre 3,3 e 27,7 casos por 100.000 pessoas/ano. Na autópsia, a frequência é de aproximadamente 1% dos casos. A pericardite é relativamente comum no departamento de emergência, representando até 5% dos pacientes com dor torácica não cardíaca.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

A pericardite aguda é definida como sintomas ou sinais resultantes de inflamação do pericárdio, com duração de até 1 a 2 semanas, podendo ocorrer em uma variedade dessas doenças. Em algumas séries em países desenvolvidos, até 80% dos casos ficam sem diagnóstico etiológico definido e são denominados idiopáticos. O termo *idiopático* é utilizado para descrever os casos de pericardite aguda para os quais nenhuma causa específica foi encontrada em exames diagnósticos de rotina, mas que presume-se que tenha etiologia viral em sua maioria. Testes específicos para etiologias virais não são realizados em geral, pois fazem pouca diferença na conduta dos pacientes.

Doenças inflamatórias podem causar pericardite, e entre elas devemos citar a febre familiar do Mediterrâneo. Em países em desenvolvimento, a tuberculose pode ser responsável por 70% dos casos de pericardite, com letalidade importante.

O diagnóstico diferencial inclui a pericardite tuberculosa, que costuma apresentar sintomas mais crônicos. A pericardite bacteriana também está incluída no diagnóstico diferencial e apresenta sinais e sintomas similares aos da pericardite aguda, mas esses pacientes estão geralmente em estado grave. Pericardites ocorrendo 24 a 72 horas após infarto do miocárdio transmural e a pericardite tardia em infartos do miocárdio, que representam a chamada síndrome de Dressler, costumavam ser comuns. No entanto, sua incidência diminuiu durante a era da reperfusão e hoje são raras. As principais etiologias de pericardite são resumidas na Tabela 1.

ACHADOS CLÍNICOS

O sintoma mais comum é dor torácica, que ocorre em mais de 90% dos casos. A dor pericárdica normalmente tem um início rápido, em geral localiza-se em região substernal, mas pode ser centrada no hemitórax esquerdo e pode ser intensa. A dor tem característica aguda, de facada e pleurítica. A irradiação da dor para membro superior esquerdo não é incomum, mas o mais característico é irradiação para a região do trapézio, o que é um sintoma altamente específico para a pericardite. A dor na pericardite aguda é aliviada com a inclinação do corpo para a frente e agravada pela posição de decúbito.

Os pacientes podem apresentar ainda dispneia, febre ou taquicardia desproporcional à temperatura corporal. Também são descritos soluços nesses pacientes (ativação do nervo frênico).

Exceto em pacientes com complicações, o único achado físico anormal é o atrito causado pelo contato entre as camadas inflamadas do pericárdio, que está presente em um terço dos pacientes. A presença desse sinal é dinâmica, desaparecendo e recorrendo. O atrito pericárdico está geralmente na borda esternal inferior esquerda e é mais bem auscultado com a inclinação do paciente para a frente. O atrito pode ter de um até três componentes recorrentes durante o ciclo cardíaco. As bulhas cardíacas desses pacientes podem estar abafadas.

É importante avaliar o histórico médico para pistas de outros diagnósticos causais específicos. História de câncer ou uma doença autoimune, febre

TABELA 1 Principais causas de pericardite aguda

Infecções
▪ Vírus (*Echovirus*, *Coxsackie*, adenovírus, citomegalovírus, mononucleose...)
▪ Bacterianas (pneumococo, meningococcemia, *S. aureus*, *Mycoplasma*, *Coxiella*, *Borrelia*...)
▪ Micobactérias (tuberculose, *Micobacterium avium*)
▪ HIV
▪ Fungos (coccidioidomicose, histoplasmose – raramente com quadro agudo)
▪ Parasitárias (equinococo e toxoplasma)
Autoimunes ou doenças inflamatórias
▪ Doenças autoimunes do tecido conectivo (LES, artrite reumatoide, esclerodermia, síndrome de Sjögren, doença mista do tecido conectivo...)
▪ Vasculites sistêmicas (granulomatose eosinofílica com poliangeíte, granulomatose alérgica, síndrome de Behçet, doença de Horton e doença de Takayasu)
▪ Induzida por medicações (hidralazina, procainamida, isoniazida...)
▪ Sarcoidose (raramente quadro agudo)
▪ Doenças autoinflamatórias (febre familiar do Mediterrâneo, síndrome periódica associada a receptor de fator de necrose tumoral)
▪ Pós-cardiotomia
Associadas a complicações de infarto do miocárdio
▪ Pericardite pós-infarto agudo do miocárdico
▪ Síndrome de Dressler
Doenças malignas ou outras doenças sistêmicas
▪ Neoplasias (carcinoma de mama, pulmão – raramente quadro de efusão aguda)
▪ Neoplasias primárias de pericárdio (mesotelioma, fibrossarcoma – raramente quadro de efusão aguda)
▪ Trauma
▪ Hipotireoidismo (efusão usualmente crônica e adaptada)
▪ Quilopericárdio
▪ Uremia, mixedema e anorexia nervosa
▪ Amiloidose (raramente efusão aguda)
Traumática e iatrogênica
▪ Precoce: lesão direta (ferimento perfurante, perfuração esofágica); lesão indireta (radiação, ferimento contuso)
▪ Tardio: síndrome de lesão pericárdica, pós-traumática (incluindo trauma iatrogênico: intervenção coronariana, passagem de cabo de marca-passo, terapia eletrofisiológica)

(continua)

TABELA 1 Principais causas de pericardite aguda (continuação)

LES: lúpus eritematoso sistêmico.

alta com calafrios, erupção cutânea e perda de peso são frequentemente pistas para doenças específicas que podem causar pericardite.

Uma pequena percentagem dos casos de pericardite são complicados e em 15% dos casos ocorre associação com miocardite. Neste caso, os pacientes podem apresentar disfunção ventricular esquerda.

EXAMES COMPLEMENTARES E DIAGNÓSTICO

Inicialmente, recomendamos a obtenção dos seguintes exames em pacientes com suspeita de pericardite: ECG, hemograma, radiografia do tórax, troponina I, proteína C-reativa (PCR) e um ecocardiograma. Em mulheres jovens, pesquisa de lúpus eritematoso sistêmico (LES) é razoável, mas baixos títulos de anticorpos antinucleares (FAN) são comuns em pacientes com pericardite idiopática e seu significado é incerto.

O hemograma pode apresentar leucocitose e linfocitose discretas. Em pacientes com leucocitoses maiores e com anemia, deve ser considerada a possibilidade de outros diagnósticos, como LES. Em pacientes com miocardite associada, pode haver disfunção ventricular esquerda e aumento de troponina.

A PCR ultrassensível é elevada em cerca de 75 a 80% dos pacientes com pericardite aguda. Os valores normais geralmente ocorrem em pacientes avaliados muito precocemente ou naqueles que receberam terapia anti-inflamatória. Na maioria dos casos, a PCR se normaliza em 1 semana; e em quase todos os casos, 4 semanas após a avaliação inicial. Desta forma, determinações seriadas de PCR podem ser úteis para monitorar a atividade da doença.

O ECG tem uma apresentação típica em 60% dos pacientes (mais comum em pacientes jovens e do sexo masculino em associação com miocardite). Observa-se elevação difusa do segmento ST na maioria das derivações. Em geral, não há imagem "em espelho" de infradesnivelamento com exceção do segmento ST em aVR. Há também infradesnivelamento de segmento PR (com correspondente supradesnivelamento do segmento PR em aVR). A onda T é apiculada com leve aumento de amplitude. Deve-se lembrar de usar o segmento TP como linha de base. Pode haver aumento da duração do intervalo QRS (nos casos de miocardite associada).

Conforme a evolução, o ECG apresenta os seguintes achados nas próximas semanas e meses:

- Estágio I: elevação difusa do segmento ST.
- Estágio II (após 2 semanas): normalização de segmentos ST e PR; achatamento da onda T.
- Estágio III (dura semanas): inversão de onda T difusa.
- Estágio IV (dura meses): normalização da onda T – após um período de semanas ou meses.

A relação entre o supradesnivelamento de segmento ST na derivação V6 pela onda T da mesma derivação deve ser maior que 0,24 na pericardite.

Normalmente, o segmento ST é côncavo para cima e assemelha-se à corrente de lesão de isquemia transmural. No entanto, a distinção entre pericardite aguda e isquemia geralmente não é difícil por causa do envolvimento de maior número de derivações na pericardite e da depressão de ST em derivações espelho muito maiores na isquemia. No entanto, a pericardite/miocardite pode ser focal, provocando elevação do segmento ST em menor número de derivações, tornando assim mais difícil a distinção. Em alguns casos, o ECG volta ao normal após um período de dias ou semanas. Essas mudanças podem persistir por semanas ou até meses, mas não têm significado patológico. Em pacientes observados tardiamente após o início dos sintomas, as mudanças podem ser indistinguíveis da isquemia miocárdica. A radiografia de tórax pode ser realizada para avaliar diagnósticos diferenciais como pneumotórax ou pleurite. Ocasionalmente, pequenos infiltrados pulmonares ou derrames pleurais estão presentes, presumivelmente causados por infecções virais.

O ecocardiograma é indicado para verificar a presença de derrame e/ou espessamento pericárdico e avaliar a função cardíaca na suspeita de miocardite associada. Deve-se lembrar que esse exame se apresenta frequentemente normal nos casos de pericardite aguda, não excluindo o diagnóstico. A ressonância magnética (RM) do miocárdio pode ser útil na detecção de espessamento pericárdico.

Para o diagnóstico de pericardite aguda é necessária a presença de pelo menos dois critérios clínicos a seguir:

- Dor torácica (tipicamente aguda, pleurítica e que melhora ao sentar e inclinar para a frente).
- Atrito pericárdico.
- Alterações eletrocardiográficas típicas.
- Presença de derrame pericárdico novo ou piora de derrame prévio.

A elevação de PCR ou constatação de inflamação pericárdica em imagem (tomografia com contraste ou ressonância com contraste) apoia o diagnóstico.

Indicações para pericardiocentese são: tamponamento, derrame sintomático e grande sem resposta ao tratamento clínico, suspeita de etiologia bacteriana ou neoplásica. Em geral, a maioria das pericardites agudas não tem indicação desse exame.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial da dor torácica é extenso. Diagnósticos mais facilmente confundidos com pericardite incluem pneumonia com pleurite, embolia pulmonar/infarto, osteocondrite e doença do refluxo gastroesofágico. A pericardite aguda costuma ser facilmente distinguida da isquemia miocárdica, mas angiografia coronariana pode ser necessária. Outras considerações incluem dissecção da aorta, processos intra-abdominais, pneumotórax e neuralgia por herpes-zóster; dor antes das lesões cutâneas aparece (ou em raros casos que não aparecem – *zoster sine herpete*).

A pericardite bacteriana ocorre frequentemente em conjunto com pneumonia grave. Pericardite tuberculosa pode se desenvolver com ou sem doença pulmonar associada. Lesões de massa e aumento dos gânglios linfáticos são sugestivos de doença neoplásica. Em mulheres ou em pacientes com manifestações sugestivas de doença autoimune, o diagnóstico diferencial com lúpus eritematoso sistêmico (LES) é obrigatório. A Tabela 2 resume o diagnóstico diferencial da pericardite aguda.

TRATAMENTO

A maior parte dos casos de pericardite aguda (80-90%) é autolimitada. O manejo inicial deve ser focado na triagem para causas específicas que alterem seu manejo, detecção de derrame significativo com risco de tamponamento cardíaco, alívio dos sintomas e adequado tratamento de uma causa específica se for o caso.

TABELA 2 Diagnóstico diferencial da pericardite aguda

Doença	Frequência	Tamponamento cardíaco	Pericardite constritiva	Mortalidade sem tratamento
Pericardite viral	50-60%	Principal causa de tamponamento atraumática, mas proporcionalmente o evento é incomum	40% das pericardites constritivas são infecções virais, mas em proporção ao número de pericardites virais, é uma complicação rara	< 10%
Pericardite bacteriana	1-3%	Complicação frequente e de rápida evolução	3-6% das pericardites constritivas. Complicação frequente	100%
Tuberculose	10-25%	Complicação frequente, terceira maior causa atraumática de tamponamento	3-6% das pericardites constritivas. Complicação frequente	> 80%
Hipotireoidismo	2-5%	Causa rara	Rara	Raramente causa de morte
LES e outras doenças autoimunes	5-10%	Causa rara	3-7% das causas de pericardite constritiva, relativamente frequente	Dependente da etiologia
Uremia	3-5%	10% dos casos de tamponamento, relativamente infrequente	Ocorre em < 10% dos pacientes	Mortalidade aumentada, mas raramente é a causa de morte, indicação de diálise
Neoplásica	10-15%	Frequente, paciente de alto risco para tamponamento cardíaco, representa até 40% dos casos	Relativamente infrequente	100%
Pós-IAM	1-3%	Causa infrequente	11-30% das pericardites constritivas, complicação relativamente rara	Raramente

IAM: infarto agudo do miocárdio; LES: lúpus eritematoso sistêmico.

Se os dados laboratoriais sugerem o diagnóstico clínico de pericardite idiopática, o tratamento sintomático com anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) deve ser iniciado. Um estudo clínico randomizado controlado que avaliou o benefício dos AINE encontrou benefício no uso de ibuprofeno em comparação ao placebo (90,2% vs. 62,5% p = 0,003 para resolução da pericardite). O ibuprofeno (600 a 800 mg por via oral, três vezes ao dia), por exemplo, tem um perfil de segurança ótimo e pode ser uma boa opção. O ácido acetilsalicílico (AAS), de 2 a 4 g por dia em doses divididas, é uma alternativa e muitas vezes preferível em pacientes que teriam indicação de AAS para outras indicações. Em ambos os casos, a proteção gástrica pode ser fornecida sob a forma de um inibidor da bomba de prótons. Muitos pacientes têm respostas dramáticas com a primeira dose de AINE. Pacientes com resposta plena após 10 a 14 dias não precisam de tratamento adicional. Estudos verificaram que a colchicina é eficaz na prevenção da recorrência ou no tratamento da pericardite que não respondeu bem inicialmente a AINE. Existe evidência significativa, incluindo ensaios clínicos randomizados, para apoiar a sua utilização como parte da terapia inicial para pericardite idiopática aguda. Assim, em todos os casos de pericardite aguda está indicada a associação entre AINE e colchicina. A droga tem um efeito anti-inflamatório e é administrada a uma dose de 0,5 mg duas vezes por dia em doentes com peso superior a 70 kg e 0,5 mg diário em pacientes com menos de 70 kg, com a redução da dose em pacientes com comprometimento da função renal. Essas doses são, geralmente, muito bem toleradas, embora efeitos secundários gastrointestinais resultem na suspensão do medicamento em até 10% dos pacientes. Nos pacientes que respondem lentamente à combinação de um AINE e colchicina, os analgésicos narcóticos podem ser usados para melhorar a dor. Como a prevenção de recorrências é importante, recomendamos 3 meses de terapia com colchicina após um episódio inicial de pericardite. Em pacientes em que a colchicina por algum motivo não tiver sido iniciada, deve ser iniciada na recorrência e continuada por 6 a 12 meses nas doses recomendadas anteriormente. Pacientes com dor recorrente apesar do uso de AINE e colchicina são de difícil manejo e pode ser considerado o uso de terapia com corticosteroides como a prednisona em dose de 0,2 a 0,5 mg/kg, seguida por diminuição gradual a cada 2 a 4 semanas. Nesses casos, a individualização da terapia é importante; assim, apesar de o uso de corticosteroides em doses altas em geral não ser recomendado, podendo aumentar complicações como infecções bacterianas, em alguns pacientes com pericardite recorrentes pode ser necessário.

Pode-se usar como parâmetro para duração de tratamento com AINE a dosagem de PCR. Os valores normais de PCR geralmente ocorrem em pacientes atendidos precocemente ou naqueles que receberam terapia anti-inflamatória. Na maioria dos casos, a PCR se normaliza dentro de 1 semana e, em quase todos os casos, por 4 semanas após a avaliação inicial. O aumento da PCR é independentemente associado com sintomas recorrentes. Com base nessas observações, as determinações de PCR seriadas devem ser usadas para monitorar a atividade da doença e auxiliar na determinação da duração da terapia.

TAMPONAMENTO CARDÍACO

Fisiopatologia do tamponamento

O pericárdio tem efeito mecânico restritivo sobre o volume cardíaco. A relação pressão-volume do espaço pericárdico é relativamente limitada e tem um volume relativamente pequeno de reserva. Quando excedida, a pressão dentro do saco passa a operar sobre a superfície do coração, podendo prejudicar suas funções e impedir o esvaziamento cardíaco. Quando as câmaras cardíacas se dilatam rapidamente, o efeito de restrição do pericárdio e sua contribuição para a interação diastólica tornam-se importantes, resultando em um quadro hemodinâmico que pode evoluir para tamponamento cardíaco ou pericardite constritiva.

A porção inicial da curva volume-pressão pericárdica é plana, de modo que aumentos de volume relativamente grandes resultam em mudanças comparativamente pequenas na pressão intrapericárdica. A curva torna-se mais pronunciada à medida que o pericárdio parietal atinge os limites de sua distensibilidade. Se o fluido continua a se acumular, a pressão intrapericárdica eleva-se a um nível maior que o das pressões normais de enchimento das câmaras cardíacas direitas. Quando isso ocorre, o enchimento ventricular é restrito e ocorre o tamponamento cardíaco. A curva de pressão de volume

pericárdica depende da efusão ser aguda ou crônica, como podemos notar na Figura 1.

Normalmente, durante a inspiração espontânea, com aumento da pressão negativa intratorácica, há diminuição da pressão venosa. Mas um aumento da pressão venosa sistêmica durante a inspiração (sinal de Kussmaul) pode ser observado em pacientes com derrame pericárdico significativo com tamponamento cardíaco. Qualquer causa de derrame pericárdico pode ocasionar tamponamento cardíaco, inclusive por simples sangramento para o pericárdio. Não é o volume de derrame pericárdico que provoca o tamponamento, e sim a velocidade de instalação do derrame. Portanto, a simples presença de derrame pericárdico não é específica de nenhum diagnóstico específico. As Tabelas 3 e 4 resumem as principais causas de tamponamento cardíaco e sua frequência.

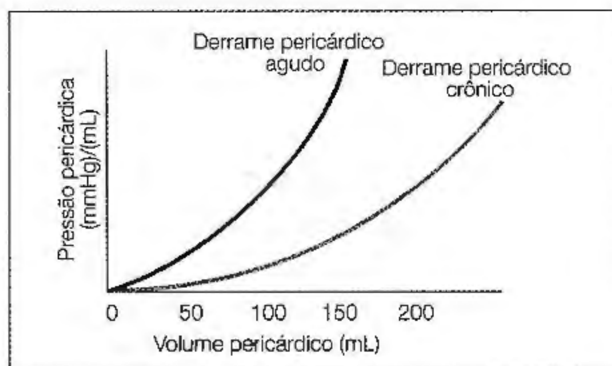


FIGURA 1 Diferenças entre curvas de pressão na efusão pericárdica aguda e na crônica.

TABELA 3 Principais causas de tamponamento cardíaco

Idiopático
▪ Representa 15% dos casos
Infeccioso
▪ Viral (Coxsackievírus, echovírus, adenovírus, Epstein-Barr, citomegalovírus, influenza, vírus da varicela, rubéola, HIV, hepatite B, parvovírus B19, vírus da caxumba)
▪ Tuberculose
▪ Bactérias (*N. gonorrahae*, *N. meningitidis*, *Chlamydia psittaci* ou *C. trachomatis*, *Legionella*, *Salmonella*, *Borrelia burgdorferi*, *Mycoplasma*, *Actinomyces*, *Nocardia*, *Tropheryma whippelii*, *Treponema* e *Rickettsia*)
▪ Fungos (*Histoplasma*, *Aspergillus*, *Blastomyces*, *Coccidioide* e *Candida*)
▪ Parasitas: equinococose, amebíase, toxoplasmose
▪ Endocardite infecciosa com abscesso de anel de válvula
Autoimune e causas inflamatórias não infecciosas
▪ LES, artrite reumatoide, esclerodermia, síndrome de Sjögren, doença mista do tecido conectivo
▪ Febre familiar do Mediterrâneo
▪ Pós-IAM (síndrome de Dressler)
▪ Granulomatose com poliangeíta
▪ Poliarterite nodosa
▪ Sarcoidose
▪ Doença de Behçet
▪ Febre reumática
▪ Doença inflamatória intestinal
Neoplasias
▪ Metástases cardíacas (pulmão, mama, linfoma e melanoma mais comuns)
▪ Rabdomiossarcoma, teratoma, fibroma, lipoma, leiomioma
▪ Síndrome paraneoplásica
Doenças cardíacas associadas
▪ Fase aguda de IAM
▪ Pericardite
▪ Miocardite
▪ Dissecção de aorta
Trauma
▪ Penetrante
▪ Contuso
▪ Iatrogênico (passagem de marca-passo etc.)
Causas metabólicas
▪ Hipotireoidismo
▪ Uremia
▪ Síndrome de hiperestimulação ovariana
Medicamentos
▪ Procainamida, metisergida, hidralazina, trombolíticos, fenitoína, penicilina
Radiação (raro)

(continua)

TABELA 3 Principais causas de tamponamento cardíaco *(continuação)*

IAM: infarto agudo do miocárdio; LES: lúpus eritematoso sistêmico.

A pericardite constritiva, por sua vez, resulta de lesão pericárdica e inflamação, causando espessamento fibroso das camadas do pericárdio, o que impede o preenchimento diastólico passivo das câmaras cardíacas. Na pericardite constritiva, o pericárdio se torna inelástico e não permite o enchimento cardíaco adequado; em geral, o processo inflamatório é subagudo ou crônico. Os pacientes

TABELA 4 Principais causas não traumáticas de tamponamento cardíaco conforme frequência

▪ Malignidade metastática: 40%
▪ Pericardite idiopática aguda: 15%
▪ Uremia: 10%
▪ Pericardite bacteriana ou tuberculosa: 10%
▪ Pericardite idiopática crônica: 10%
▪ Hemorragia (anticoagulante): 5%
▪ Outros (lúpus eritematoso sistêmico, pós-radioterapia, mixedema etc.): 10%

com pericardite constritiva usualmente não apresentam derrame pericárdico significativo, mas em alguns casos apresentam derrame de maior volume. Nesse caso, o termo correto é *pericardite efusivo-constritiva*. A diferença entre a pericardite constritiva e a efusivo-constritiva é que após a pericardiectomia na pericardite efusivo-constritiva a pressão atrial permanece aumentada. As principais causas de pericardite constritiva são:

- Idiopática ou viral: 42-61%.
- Pós-operatório de cirurgia cardíaca: 11-37%.
- Radioterapia: 2-31%, principalmente após doença de Hodgkin ou câncer de mama.
- Doença do tecido conectivo: 3-7%.
- Pós-infecciosa: 3-15%, causada principalmente por tuberculose ou pericardite purulenta.
- Outras causas: 1-10% (incluindo trauma, malignidade, medicamentosa, abestose, sarcoidose, pericardite urêmica).

ACHADOS NO TAMPONAMENTO CARDÍACO E PERICARDITE CONSTRITIVA

No tamponamento cardíaco ocorre um aumento da restrição pericárdica com as pressões de enchimento do lado esquerdo e do lado direito se equilibrando; em níveis elevados aparece um pulso paradoxal com a inspiração. O pulso arterial paradoxal está presente quando o ritmo cardíaco é regular e há batimentos aparentes no pulso periférico durante a inspiração. Geralmente, há uma diminuição de até < 10 mmHg na pressão arterial sistólica durante a inspiração na posição supina. Uma diminuição com a inspiração da pressão arterial sistólica para valores > 10 mmHg geralmente diferencia o tamponamento cardíaco verdadeiro de situações com menor grau de restrição ao enchimento cardíaco. O pulso paradoxal não é diagnóstico de tamponamento cardíaco e pode ser observado em outros processos cardiopulmonares, como hipertensão pulmonar secundária a embolia pulmonar e eventualmente em pacientes com pericardite aguda significativa sem tamponamento cardíaco. No tamponamento cardíaco, as veias do pescoço podem estar distendidas com o esperado descenso "y" ausente. A ausculta cardíaca pode revelar bulhas abafadas. Os estertores pulmonares geralmente estão ausentes, e pode haver sensibilidade no quadrante superior direito devido à congestão venosa hepática.

Um sangramento agudo pode em pouco tempo e com pequena quantidade de fluido causar tamponamento cardíaco. Por outro lado, efusões pericárdicas crônicas podem só levar ao tamponamento cardíaco quando grandes quantidades de fluido se acumulam no pericárdio.

Os sintomas da pericardite constritiva geralmente se desenvolvem de forma gradativa e podem imitar os sintomas da insuficiência cardíaca (IC) e da miocardiopatia restritiva. Sinais e sintomas comuns incluem dispneia aos esforços, edema periférico, hepatomegalia e ascite. Os pacientes apresentam aumento significativo da pressão venosa jugular e o exame das veias do pescoço com o paciente em um decúbito de 45° revela frequentemente uma distensão venosa jugular e uma rápida descida em "y" do pulso venoso cervical. O sinal de Kussmaul (distensão da veia do pescoço inspiratória) é frequente na pericardite constritiva, mas é raro na IC. Um pulso paradoxal é incomum, ocorrendo apenas em 20% dos pacientes com pericardite constritiva, mas sua ausência não exclui a pericardite constritiva.

Exames no tamponamento

No tamponamento cardíaco, o ECG tipicamente demonstra taquicardia sinusal, baixa voltagem e alternância elétrica. Esta última é a variação do QRS batimento a batimento, tão sútil quanto um milímetro ou até trocando a direção do QRS. É um sinal específico, mas pouco sensível de tamponamento cardíaco. Os achados ecocardiográficos típicos incluem compressão atrial direita, colapso diastólico do ventrículo direito, variação respiratória anormal nas velocidades do fluxo tricúspide e mitral e veia cava inferior dilatada com ausência de colapso inspiratório.

Na pericardite constritiva, o ECG pode demonstrar complexos QRS de baixa voltagem, ocorrendo

em 27% dos pacientes; e ondas T invertidas e taquicardia sinusal são frequentes. Já fibrilação atrial ocorre em 22% dos pacientes, mas não há sinais diagnósticos específicos no ECG para o diagnóstico de pericardite constritiva. A radiografia torácica pode revelar calcificações pericárdicas. O ecocardiograma demonstra calcificações pericárdicas em 40% dos pacientes, além do espessamento pericárdico e movimento de septo ventricular anormal. O cateterismo cardíaco pode ser diagnóstico na pericardite constritiva, demonstrando aumento da pressão atrial direita. O paciente apresenta significativos descensos "x" e "y" da pressão venosa, o que em contraste não ocorre em pacientes com tamponamento cardíaco. Um descenso abrupto da pressão diastólica seguido por um platô (o "sinal da raiz quadrada") do traçado de pressão do ventrículo direito é característico da doença. Ocorre ainda aumento na pressão diastólica final do ventrículo direito. A Tabela 5 resume as diferenças entre os achados hemodinâmicos da pericardite constritiva e o tamponamento cardíaco.

Manejo do tamponamento cardíaco e pericardite constritiva

As complicações da pericardite aguda incluem derrame pericárdico, tamponamento e pericardite constritiva. O tamponamento cardíaco ocorre em 2% dos pacientes com trauma penetrante de tórax, 10% dos pacientes com derrame pleural neoplásico e é comum na pericardite urêmica.

Os pacientes com instabilidade hemodinâmica podem receber expansão volêmica com solução salina em volume de 500 a 1.000 mL, aumentando o volume intravascular, facilitando o enchimento cardíaco direito e aumentando o débito cardíaco e a pressão arterial. No entanto, essa é uma medida temporária, assim como o uso de inotrópicos e vasopressores. A medida definitiva para melhora do tamponamento cardíaco é a pericardiocentese, que ainda pode fazer um diagnóstico específico. Se houver instabilidade hemodinâmica, a pericardiocentese de emergência é indicada no DE, embora idealmente ela deva ser realizada no laboratório de cateterismo cardíaco por meio de orientação ecocardiográfica para evitar perfuração cardíaca e laceração de artéria coronária.

As Diretrizes de 2004 da Sociedade Europeia de Cardiologia para o Diagnóstico e Manejo da Doença Pericárdica são baseadas em evidências sobre a pericardiocentese que referem o seguinte:

- A pericardiocentese salva a vida em tamponamento cardíaco (nível de evidência B, indicação classe I) e é indicada em derrames > 20 mm na ecocardiografia, mas também em derrames menores para fins diagnósticos (análise de líquido e tecido pericárdico, pericardioscopia e biópsia epicárdica/pericárdica; nível de evidência B, indicação da classe IIa). As diretrizes ainda recomendam que os profissionais usem o USG *point of care* em vez de punção às cegas e a abordagem guiada pelo ECG. O uso de pericardiocentese guiada por ecocardiograma reduz a radiação associada à fluoroscopia e permite que o procedimento seja realizado com segurança na beira do leito. Não existem contraindicações absolutas à pericardiocentese de DE, mas a dissecção de aorta e a ruptura miocárdica são condições de risco, e o paciente deve ser submetido a cirurgia logo após a pericardiocentese. Outras contraindicações relativas incluem coagulopatia não corrigida, terapia anticoagulante, trombocitopenia e pequenos derrames pericárdicos loculados posteriores.
- A pericardiocentese inicia-se com o posicionamento do paciente idealmente com cabeceira elevada a aproximadamente 30 a 45°, mas em caso de parada cardíaca ou pacientes muito instáveis essa posição pode não ser viável. Portanto, o procedimento é frequentemente realizado

TABELA 5 Diferenças hemodinâmicas entre pericardite constritiva e tamponamento cardíaco

Características	Tamponamento cardíaco	Pericardite constritiva
Pulso paradoxal	Normalmente presente	Presente em cerca de 20-30% dos pacientes
Pressões similares em VD e VE	Presentes	Presentes
Morfologia de ondas venosas de pulso	Descenso e ausente	Descenso e proeminente
Mudanças inspiratórias de pressão venosa	Diminuídas ou normais	Aumentadas ou normais (sinal de Kusmaull)
Sinal da "raiz quadrada"	Ausente	Presente

VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo.

com o paciente em posição supina. Se for necessário, deve-se realizar sedação para o paciente. A Tabela 6 resume os equipamentos potencialmente necessários para a pericardiocentese.

O procedimento deve ser realizado com paramentação adequada e com campos estéreis. Imediatamente antes do procedimento, administra-se lidocaína 1% a 2% por via subcutânea e ao longo do plano de inserção da agulha. Aspira-se durante a infiltração para evitar a injeção de lidocaína diretamente nas estruturas vasculares. Os pacientes devem permanecer em monitorização cardíaca e com oximetria de pulso e fornecer oxigênio suplementar. São os passos do procedimento guiado por ultrassonografia:

1. Uso de precauções universais.
2. Organizar os materiais necessários.
3. Posicionar o paciente (cabeceira a 30 a 45° se possível).
4. Identificar o ponto máximo de derrame com US (ou seja, mais próximo ao transdutor/pele e onde o acúmulo de fluido é máximo). As lesões pericárdicas são áreas escuras ou anecoicas que envolvem o coração. Normalmente, o pericárdio pode ser visto sobrejacente ao derrame. Além disso, o movimento paradoxal da parede ventricular direita com colapso durante a diástole é observado no tamponamento.
5. Escolher o local de punção e trajetória da agulha: a trajetória deve ser escolhida para coincidir com o plano do feixe do USG. Identificar estruturas anatômicas entre a pele e o espaço pericárdico que estejam dentro do caminho esperado da agulha. Para a maioria dos pacientes, a melhor abordagem é que a punção na parede torácica esquerda no quinto espaço intercostal esquerdo seja paraesternal esquerda, que é 1 cm na lateral esquerda do esterno para evitar a artéria mamária interna esquerda; ou a abordagem apical, que é realizada pelo menos 5 cm lateralmente à abordagem paraesternal esquerda. Ainda pode ser utilizada a abordagem paraesternal direita no quinto espaço intercostal direito. Deve-se nas abordagens paraesternais introduzir a agulha sobre a margem superior da costela para evitar atingir o feixe neurovascular na margem inferior de cada costela.
   - Abordagem paraesternal esquerda: a agulha é inserida perpendicularmente. Ver Figura 2.
   - Abordagem subxifoide: realizada 1 cm abaixo do apêndice xifoide.
6. Preparação estéril: preparar o local da punção com antisséptico. Usar na área circundante toalhas estéreis ou campos cirúrgicos.
7. Anestesia local: injetar 1% a 2% de lidocaína com uma agulha de calibre 25 no local selecionado antes do procedimento, evitando a entrada na cavidade torácica. Aspirar antes da injeção para evitar a injeção de anestésico nas estruturas vasculares.
8. Preparação do USG: usando o probe cardíaco, colocar uma cobertura estéril sobre o probe (pode ser uma luva estéril) após colocar o gel na ponta da sonda. Colocar gel esterilizado sobre o local de entrada planejado. Usando a mão não dominante, segurar o probe do USG no plano da inserção planejada da agulha.
9. Inserção da agulha pericárdica: sob orientação direta do USG, inserir a agulha no local predeterminado em um ângulo de aproximadamente 45° em relação à pele no transdutor. Deve-se realizar essa entrada aspirando lentamente a seringa e com a visualização pelo USG. Após a entrada no saco pericárdico, deve ser obtido um retorno de sangue, fluido seroso, pus e assim por diante. O sangue coagulado pode impedir a aspiração. O sangue pode coagular dentro da agulha ou pode ter coagulado dentro do espaço pericárdico. Muitas vezes, o sangue coagulado dentro do espaço pericárdico pode ser

TABELA 6 Equipamentos potencialmente necessários para pericardiocentese

Antisséptico (p. ex., iodo-povidina ou clorexedine)
Luvas e aventais estéreis
Agulha de 20 a 25 para anestesia local
Anestésico local (lidocaína a 1% a 2%)
Fio-guia flexível (se utilizar a técnica de Seldinger)
Dilatador (se utilizar a técnica de Seldinger)
Campo estéril
Agulha introdutora de 7 cm e calibre 18 (espinhal)
Seringas (10, 20 e 60 mL)
Gaze
Cateter de drenagem número 6 a 8 (pode ser *pigtail* ou cateter venoso central)
Tubos coletores
Monitor cardíaco

identificado no USG como material ecogênico. Se houver suspeita de obstrução da agulha, pode-se tentar lavar a agulha com 1 a 2 mL de salina fisiológica. Se a aspiração for muito fácil, suspeitar de punção ventricular. Para diminuir complicações da inserção da agulha, não redirecionar a agulha dentro do pericárdio durante a aspiração. Isso pode reduzir o número de ocorrências de lacerações de artérias coronárias inadvertidas ou a penetração no pericárdio. Caso ocorra aspiração de liquido sanguinolenta, a avaliação com bolhas ajuda a descartar a punção intraventricular. Devem ser rapidamente reinjetados 3-5 mL da solução aspirada e caso ocorra a agitação do conteúdo intrapericáricárdico, a punção deve ser considerada como bem-sucedida, sendo segura a colocação do cateter para drenagem contínua do líquido pericárdico.

10. Coletar o líquido: o fluido pode ser coletado para testes de diagnóstico a fim de avaliar concentração de proteína ou albumina, contagem de células, Gram e culturas. A Tabela 7 resume o diagnóstico diferencial do líquido pericárdico.
11. Remoção do cateter: uma vez que o fluido adequado tenha sido retirado do espaço pericárdico e o equilíbrio hemodinâmico tenha retornado, o cateter pode ser removido. Alternativamente, o cateter pode ser removido, uma vez que a drenagem tenha diminuído para < 25-30 mL em 24 horas. Além disso, o acompanhamento ecocardiográfico deve confirmar a resolução do derrame.

A técnica de Seldinger para a pericardiocentese é a preferida da maioria dos autores; nessa técnica, um fio-guia flexível é introduzido através do cateter. O cateter é então removido. Em seguida, uma pequena incisão é feita no local de entrada da agulha. Um dilatador é introduzido sobre o fio-guia e depois removido. Um cateter *pigtail* é então introduzido sobre o fio-guia. O fio-guia é então removido.

Uma outra técnica é a abordagem subxifoide às cegas, que começa com preparação e anestesia semelhantes. O ponto de inserção da agulha começa diretamente abaixo (1 cm) ou adjacente ao processo xifoide. Uma agulha de calibre 18 é inserida em um ângulo de 45° em relação à pele do paciente, e a ponta da agulha é direcionada para o ombro esquerdo ou direito. Uma vez ultrapassada a cartilagem xifoide, a trajetória da agulha é modificada para 15 a 30°. Alguns autores defendem o uso do ombro direito como alvo, por ser paralelo à parede ventricular, reduzindo teoricamente a chance de lesão miocárdica. Em qualquer abordagem, a agulha é direcionada para o coração com aspiração contínua da seringa até o retorno do líquido pericárdico. A profundidade da agulha em geral é de até 7 cm, mas em pacientes obesos pode ser necessária uma agulha de até 12 cm.

A técnica com monitorização por ECG usa o monitor com cardioscópio contínuo para detectar padrões de lesão miocárdica a fim de localizar a agulha. A abordagem é semelhante à abordagem cega na orientação. Conecta-se o fio do monitor V1 à agulha. Observa-se o monitor enquanto introduz a agulha até ocorrer elevação do segmento ST no monitor, o que indica que a ponta da agulha entrou em contato com o miocárdio. Retirar a agulha ligeiramente e aspirar. Essa técnica raramente é usada atualmente por conta da complexidade na configuração e da segurança maior com o uso do USG.

As Figuras 2, 3 e 4 demonstram os locais de punção para pericardiocentese e as técnicas paraesternal esquerda e subxifoide de punção do líquido pericárdico.

Na pericardite constritiva, o tratamento de escolha é a pericardiectomia. Alguns pacientes com pericardite constritiva apresentam melhora sem cirurgia. Nos pacientes com melhora clínica sem cirurgia foram descritos tratamentos como AINE, corticosteroides e quimioterapia, entre outros, dependendo da etiologia da constrição. Em pacientes com prognóstico ruim deve-se repensar a necessidade de um procedimento invasivo como a pericardiectomia.

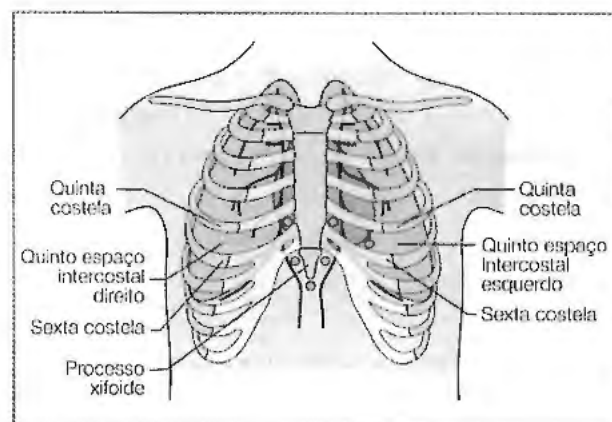


FIGURA 2 Locais para realização de pericardiocentese (círculos).

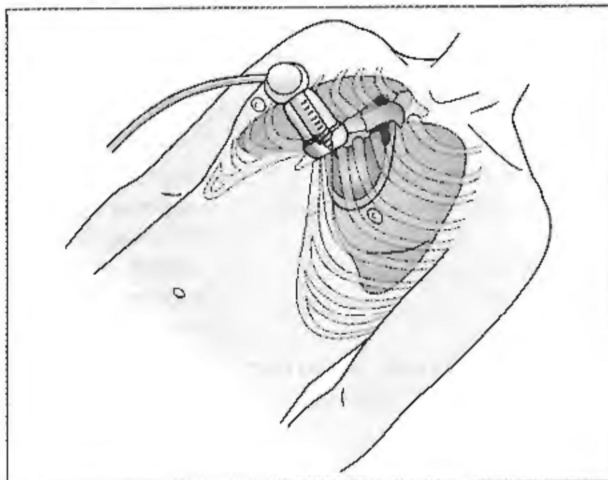


FIGURA 3 Pericardiocentese paraesternal esquerda. Observe o local de punção e a posição perpendicular da agulha.

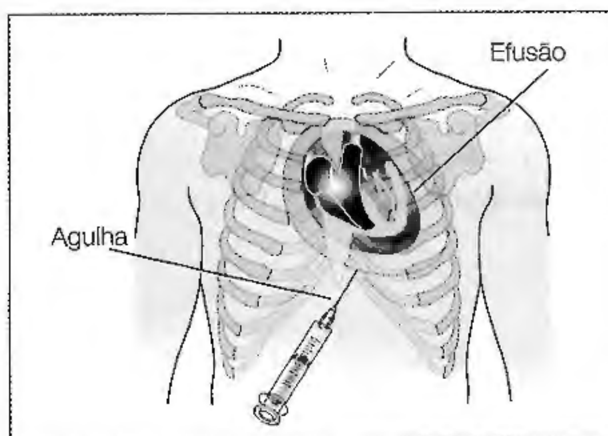


FIGURA 4 Abordagem subxifoide para pericardiocentese.

INDICAÇÕES DE INTERNAÇÃO, TERAPIA INTENSIVA E SEGUIMENTO

Pacientes com efusões pericárdicas pequenas que respondem bem à terapia inicial não precisam ser internados; já pacientes com efusões pericárdicas maiores ou em quem se suspeitar de uma causa que não a pericardite idiopática ou viral devem ser hospitalizados para observação adicional. Testes de diagnóstico e tratamento são indicados conforme necessário. Pacientes com tamponamento cardíaco têm indicação formal de internação em UTI.

Na maior série de casos de pericardite aguda, uma causa específica foi identificada em 17% dos pacientes com pericardite aguda. E após uma média de 31 meses de seguimento, tamponamento ocorreu em 3,1% dos pacientes e pericardite constritiva em 1,5% dos casos. A maioria das complicações ocorreu em pacientes com etiologias identificadas de efusão pericárdica, e 15% a 30% dos pacientes com pericardite aguda idiopática que respondem satisfatoriamente ao tratamento sofrem uma recidiva. Mulheres e pacientes que inicialmente não foram tratados com AINE têm maior risco. A biópsia pericárdica para procurar uma etiologia específica é raramente indicada porque é pouco provável que o diagnóstico seja determinado ou que a informação obtida altere o manejo. A maioria dos pacientes deve receber colchicina e fazer seguimento para retirada dela.

TABELA 7 Diagnóstico etiológico da efusão pericárdica com base na análise do líquido pericárdico

Etiologia	Exames sanguíneos	Imagem	Análise do líquido pericárdico	Outros achados
Etiologia viral	PCR viral, sorologias para hepatite C e HIV	Sem características específicas	Aumento de células, predomínio linfomononuclear PCR para vírus específicos	
Tuberculose	Interferon-gama	TC de tórax com infiltrados, cavitações...	Celularidade aumentada, ADA > 40 U/L Interferon-gama aumentado PBAAR positivo (raro) Cultura PCR para TB	Cultura e PCR do escarro Biópsia pericárdica
Neoplasia	Marcadores neoplásicos alterados	Alterações em TC de tórax, abdome (depende da etiologia)	Celularidade aumentada e líquido hemorrágico Citologia oncótica positiva Marcadores tumorais como CEA aumentados	Considerar biópsia pericárdica

(continua)

TABELA 7 Diagnóstico etiológico da efusão pericárdica com base na análise do líquido pericárdico *(continuação)*

Etiologia	Exames sanguíneos	Imagem	Análise do líquido pericárdico	Outros achados
Autoimune (LES, esclerodermia...)	FAN, ANCA	TC de vasos para suspeita de vasculites de grandes vasos como arterite de Takayasu	Celularidade aumentada FAN pode estar positivo no líquido	Hipereosinofilia sugere poliangeíte de Churg-Strauss Úlceras orais sugerem doença de Behçet
Infecção bacteriana e outras infecções	Hemoculturas, sorologia para *Coxiella burnetti* Eosinofilia em infecções por parasitas	TC de tórax pode mostrar sinais de infecção	Celularidade aumentada, líquido com predomínio polimorfonuclear em infecção bacteriana Glicose < 40 mg/dL Critérios para exsudato semelhantes aos do líquido pleural e proteínas > 3 g/dL Culturas do líquido pericárdico Eosinofilia se parasitas ou protozoários	Considerar biópsia pericárdica Pesquisa de fungos e protozoários
Outras causas inflamatórias (febre familiar do Mediterrâneo...)	Mutações associadas a febre familiar do Mediterrâneo		Aumento da celularidade	História familiar Resposta brilhante a colchicina
Efusão pericárdica crônica	TSH, função renal		Se mixedema de baixa celularidade Ureia alta no líquido de lesão renal	
Pericardite constritiva	BNP discretamente aumentado	TC de tórax, ecocardiograma e RM cardíaca com achados característicos	Líquido dependente da etiologia	

ADA: adenosina deaminase; ANCA: anticorpos anticitoplasma de neutrófilos; BNP: peptídeo natriurético cerebral; CEA: antígeno carcinoembrionário; FAN: fator antinúcleo; LES: lúpus eritematoso sistêmico; PBAAR: pesquisa de BAAR; PCR: proteína C-reativa; TB: tuberculose; TC: tomografia computadorizada; TSH: hormônio estimulante da tireoide.

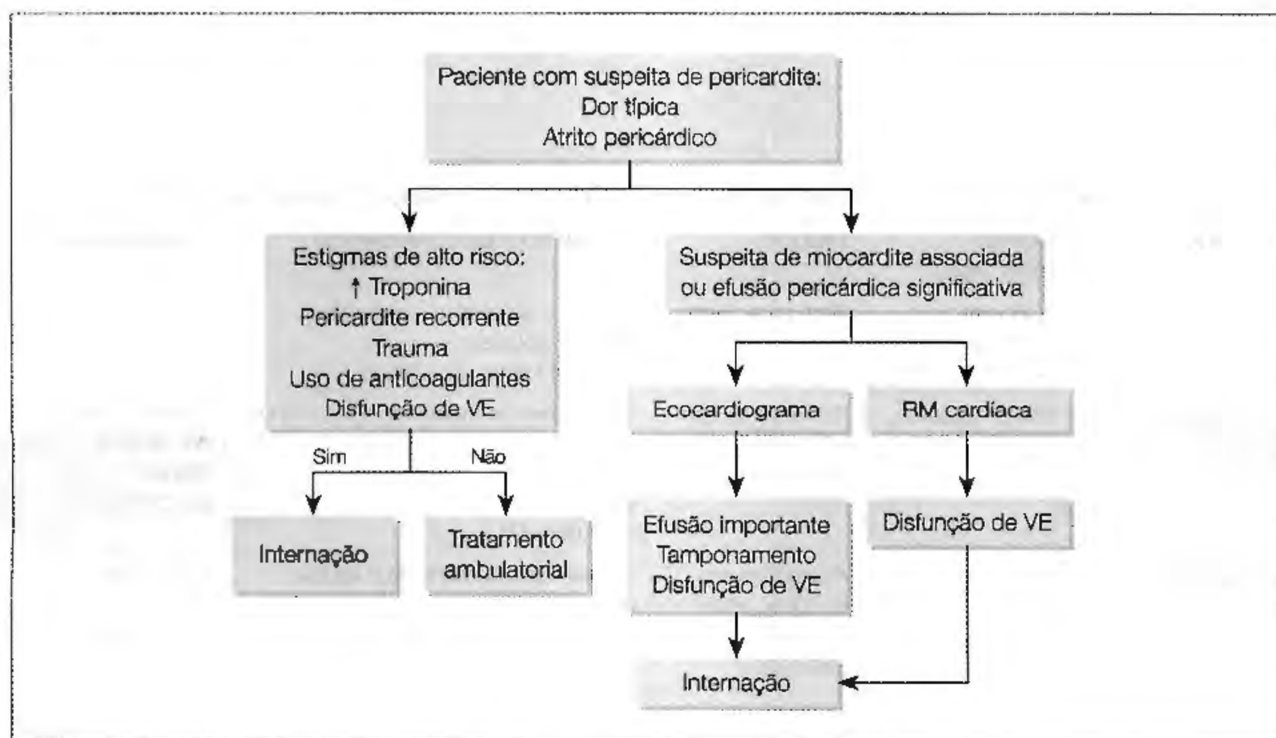


FIGURA 5 RM: ressonância magnética; VE: ventrículo esquerdo.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2015;36:2921.
2. Bastian A, Meissner A, Lins M, Siegel EG, Möller F, Simon R, et al. Pericardiocentesis: differential aspects of a common procedure. Intensive Care Med. 2000;26:572.
3. Ellis H. The clinical anatomy of pericardiocentesis. Br J Hosp Med (Lond). 2010;71:M100.
4. Fitch MT, Nicks BA, Pariyadath M, McGinnis HD, Manthey DE. Videos in clinical medicine. Emergency pericardiocentesis. N Engl J Med. 2012;366:e17.
5. Heffner AC. Cardiac tamponade. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 22 abr. 2018.
6. Heffner AC. Emergency pericardiocentesis. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 22 abr. 2018.
7. Hoit BD. Constrictive pericarditis. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. 2018. Acesso em: 22 abr. 2018.
8. Imazio M, Gaita F, LeWinter M. Evaluation and treatment of pericarditis: A systemic review. JAMA. 2015;314(14)1498-506.
9. Jouriles NJ. Pericardial and myocardial diseases. In: Walls R, Hockberger R, Gausche-Hill M. Rosen's emergency medicine. Philadelphia: Elsevier; 2018.
10. Klein AL, Abbara S, Agler DA, Appleton CP, Asher CR, Hoit B, et al. American Society of Echocardiography clinical recommendations for multimodality cardiovascular imaging of patients with pericardial disease: endorsed by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance and Society of Cardiovascular Computed Tomography. J Am Soc Echocardiogr. 2013;26:965.
11. LeWinter MM, Hopkins WE. Pericardial diseases. In: Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E (eds.). Brauwald's heart disease. 10. ed. Philadelphia: Elsevier; 2014.
12. Little WC, Freeman GL. Pericardial disease. Circulation. 2006;113:1622.
13. Montera MW, Mesquita ET, Colafranceschi AS, Oliveira Junior AM, Rabischoffsky A, Ianni BM, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Brasileira de Miocardites e Pericardites. Arq Bras Cardiol. 2013;100(4 supl. 1):1-36.
14. Solomon CG. Acute pericarditis. N Engl J Med. 2014;371:2410-6.
15. Spodick DH. Acute cardiac tamponade. N Engl J Med. 2003;349:684.
16. Synovits CK, Brown EJ. Pericardiocentesis. In: Tintinalli JE (ed.). Tintinalli's emergency medicine. New York: McGraw-Hill; 2016.
17. Dewitz A, Jones RA, Resnick JG, Stone MB. Additional ultrasound-guided procedures. In: Ma OJ, Mateer JR, Reardon RF, Joing SA. Ma and Mateer's emergency ultrasound. New York: McGraw Hill; 2015.
18. Lefebvre C, O'Neill JC, Cline DM. Procedures in atlas of cardiovascular emergencies. New York: McGraw Hill; 2015.

42

Miocardites agudas

Rodrigo Antonio Brandão Neto
Julio Flávio Meirelles Marchini
Carla Andrade Petrini

Pontos importantes

- A maioria dos casos é associada à infecção viral.
- Frequentemente ocorrem após infecção de vias aéreas superiores ou gastroenterite.
- Sintomas iniciais inespecíficos de cansaço aos esforços, seguido de dispneia progressiva, ortopneia e dispneia paroxística noturna.
- Podem se apresentar com quadro de dor torácica e envolvimento pericárdico ou arritmias malignas.
- O diagnóstico é realizado pela combinação da apresentação do paciente e de exames não invasivos.
- O diagnóstico definitivo é realizado pela biópsia endomiocárdica.
- Eletrocardiograma (ECG) possui achados inespecíficos, sendo o mais comum a taquicardia sinusal.
- Tratamento similar ao de outras causas de disfunção cardíaca.
- Tratamento específico guiado pela biópsia endomiocárdica.

INTRODUÇÃO

A miocardite se refere a qualquer processo inflamatório envolvendo o miocárdio. Esse processo causa alterações clínicas e histológicas que podem cursar com alterações estruturais e funcionais em cardiomiócitos, que podem levar a comprometimento da função contrátil, rigidez das câmaras cardíacas ou alterações no sistema de condução. Esses processos podem ter diferentes etiologias, mas as infecções virais são a mais importante causa. Até a década de 1990, os enterovírus, em particular o Coxsackie, eram sua principal etiologia, porém novos estudos demonstram que adenovírus, parvovírus B19, vírus da hepatite C e herpes vírus 6 são etiologias também muito importantes.

Acredita-se que 0,5% a 4% dos casos de insuficiência cardíaca sejam causados por miocardite e até 12% dos casos de morte súbita cardíaca também são associados a ela.

CLASSIFICAÇÃO

As miocardites podem ser subdivididas em formas assintomáticas, miocardite aguda e crônica. Podem ainda ser classificadas conforme sua histologia. As Tabelas 1 e 2 apresentam as classificações da miocardite.

TABELA 1 Classificação clínica da miocardite

Classificação	Características
Forma assintomática	Sem manifestações típicas, diagnosticada principalmente em pacientes com quadro compatível com infecção de vias aéreas superiores
Miocardite aguda	Pode cursar com 4 síndromes clínicas: síndrome de insuficiência cardíaca aguda, síndrome associada a dor torácica, síndrome associada a pré-síncope ou síncope, ou miopericardite
Miocardite aguda fulminante	Variante da miocardite aguda, cursa com quadro de choque cardiogênico de rápida instalação
Miocardite ativa crônica	Início incerto dos sintomas, frequentes recidivas
Miocardite ativa persistente	Quadro similar ao de miocardite crônica, mas com persistência da inflamação na histologia

TABELA 2 Classificação histológica das miocardites

▪ Eosinofílica
▪ Células gigantes
▪ Granulomatosa
▪ Linfocítica

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

A principal etiologia das miocardites são as infecções virais, podendo ainda ser causadas por mecanismos autoimunes, infecções bacterianas, protozoários, helmintos e podem ocorrer por causas não infecciosas como uso de medicações. A difteria pode causar miocardite associada à bradicardia em crianças não imunizadas. A miocardite por *T. cruzi*, por sua vez, é muito importante em nosso meio, podendo ocorrer na infância após inoculação da pele com excrementos contaminados com o parasita. É provável que uma predisposição genética seja importante para o desenvolvimento das miocardites virais e/ou autoimunes.

Os pacientes na fase aguda apresentam doença febril leve, seguida de uma prolongada fase latente assintomática com duração de 10 a 30 anos. Durante essa fase assintomática, o envolvimento cardíaco subclínico pode ser identificado por arritmias detectadas no Holter e ecocardiograma com disfunção sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo, por sua vez aneurismas ventriculares, disfunção sistólica biventricular e disfunção autonômica cardíaca.

A miocardite em pacientes com SIDA pode evoluir com miocardiopatia dilatada crônica e está associada a pior prognóstico. A cardiomiopatia nesses pacientes pode ocorrer por cardiotoxicidade induzida pela glicoproteína viral, infecções oportunistas, resposta autoimune, toxicidade cardíaca relacionada com medicações e deficiências nutricionais.

As causas não infecciosas de miocardite são relativamente incomuns, mas a artrite reumatoide é associada com o aparecimento de miocardite em até 30% dos pacientes em algumas séries antigas. A miocardite eosinofílica pode ser causada por várias etiologias, como doenças sistêmicas como a síndrome hipereosinofílica, Churg-Strauss, ou associada a medicações. As drogas com maior associação à miocardite por hipersensibilidade incluem clozapina, sulfas e metildopa. A Tabela 3 resume as principais causas de miocardites.

TABELA 3 Principais etiologias de miocardites agudas

Etiologia	Agentes
Infecciosa	
Vírus	Enterovírus (p. ex, Coxsackie B), eritrovírus (p. ex, parvovírus B19), adenovírus, poliovírus, citomegalovírus, rubéola, HIV, vírus da caxumba, vírus da febre amarela e herpes vírus
Bactérias	*Corynebacterium*, *Staphylococcus*, tuberculose, *Streptococcus*, *Mycoplasma*, *Pneumococcus*, *Meningococcus*, *Gonococcus*, *Salmonella*, *Haemophilus*, *Brucella*
Espiroqueta	*Leptospira*, *Borrelia*
Protozoários	Babesiose, toxoplasmose, entamebíase, leishmaniose e principalmente doença de chagas (*Trypanosoma cruzi*)
Helmintos	Equinococos, teníase, triquinose
Fungos	*Aspergillus*, *Actinomyces*, *Blastomyces*, *Candida*, *Coccidioides*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Mucormycosis*, *Nocardia*, *Sporothrix*
Riquétsia	*Coxiella*, *Ricketsia*
Miocardite imunomediada	
Alérgenos	Toxoide tetânico, vacinas, doença do soro, penicilina, cefaclor, colchicina, furosemida, isoniazida, lidocaína, tetraciclina, sulfonamida, fenitoína, fenilbutazona, metildopa, diuréticos tiazídicos, amitriptilina
Aloantígenos	Rejeição de transplante cardíaco
Autoantígenos	Miocardite linfocítica infecção-negativa, miocardite de células gigantes infecção-negativa, associada a doenças autoimunes: lúpus, artrite reumatoide, síndrome de Churg-Strauss, doença de Kawasaki, doença inflamatória intestinal, escleroderma, polimiosite, *miastenia gravis*, diabetes melito insulino-requerente, tireotoxicose, sarcoidose, granulomatose de Wegener, doença reumática
Miocardite tóxica	
Drogas	Anfetaminas, antraciclinas, cocaína, ciclofosfamida, etanol, fluorucail, lítio, catecolaminas, hemetina, interleucina 2, trastuzumabe, clozapina
Metais pesados	Cobre, ferro, chumbo
Miscelânea	Acidente peçonhento (escorpião, serpente, aranha, abelha); monóxido de carbono, inalante, fósforo, arsênico, azida de sódio
Hormônios	Feocromocitoma, beribéri
Agentes físicos	Radiação, choque elétrico

A miocardite é o resultado da interação de um agente externo com o sistema imunológico do hospedeiro. A princípio temos a associação da predisposição genética do paciente com uma infecção viral nova ou a reativação de um patógeno latente. O vírus pode proliferar-se nos tecidos do hospedeiro suscetível e finalmente penetra em cardiomiócitos através de receptores específicos para sua replicação viral. Ocorre então resposta humoral e celular do hospedeiro, sendo um importante determinante da evolução do paciente. Consiste em macrófagos e linfócitos T CD4 e CD8. Nos hospedeiros predispostos a miocardiopatia, o agente infeccioso persiste, levando a inflamação miocárdica por semanas. A necrose de cardiomiócitos supostamente leva à liberação de autoantígenos previamente não expostos ao sistema imune, exacerbando a resposta autoimune. A resposta inflamatória persistente leva à remodelação cardíaca e ao desenvolvimento de miocardiopatia.

ACHADOS CLÍNICOS

A miocardite pode cursar com um complexo variável de sinais e sintomas relativamente inespecíficos. Os pacientes podem apresentar-se desde com formas oligossintomáticas ou subclínicas até sintomas como cansaço, dor torácica, insuficiência cardíaca, choque cardiogênico, arritmias e morte súbita. A dor torácica associada a miocardite pode se assemelhar à dor anginosa das síndromes coronarianas agudas e pode ser acompanhada de elevação de segmento ST, o que confunde o diagnóstico com síndrome coronariana. Os pacientes podem se apresentar com diferentes síndromes clínicas, que são descritas a seguir.

Semelhante à síndrome coronariana aguda

O paciente se queixa de dor torácica aguda, que pode ser indistinguível de síndrome coronariana aguda. Refere em geral infecção respiratória ou gastrointestinal de uma a quatro semanas precedendo o quadro. Os sintomas são graves e recorrentes. Não há qualquer coronariopatia obstrutiva constatada. No ECG o paciente apresenta mudança de segmento ST com supra ou infradesnivelamento de segmento ST e inversão de onda T. Independentemente, pode ou não ter comprometimento de ventrículo esquerdo (VE) ou ventrículo direito (VD) e pode ou não ter elevação de troponina.

Insuficiência cardíaca aguda

Trata-se da manifestação clássica da miocardite aguda. Uma revisão de 1.230 casos de cardiomiopatia dilatada sem etiologia encontrou que miocardite aguda representaria cerca de 9% desses casos. O primeiro sintoma costuma ser a fadiga ao realizar esforços ou exercícios, seguido de edema periférico, dispneia, dispneia paroxística noturna e ortopneia após infecção viral de vias aéreas superiores ou gastrointestinal. Outro sintoma descrito é o desconforto torácico. Pródromos de infecções virais (respiratórias ou gastrointestinais) são descritos em 85 a 90% dos pacientes ou então estão no período periparto. O exame físico pode revelar B3 ou B4 e sinais de insuficiência cardíaca direita ou esquerda como distensão jugular, edema periférico e crepitações, entre outros. Alguns pacientes podem apresentar quadro de edema agudo de pulmão ou choque cardiogênico de rápida instalação.

Os exames de imagem como o ecocardiograma ou a ressonância magnética cardíaca demonstram dilatação ventricular e disfunção sistólica miocárdica; o aumento da espessura da parede do ventrículo esquerdo na miocardite fulminante é secundário a inflamação ativa e pode regredir após algumas semanas. O risco de morte ou a necessidade de transplante cardíaco são dependentes do comprometimento hemodinâmico, que é identificado pela avaliação da função ventricular esquerda e direita. A forma fulminante ocorre mais em crianças do que em adultos, mas, em crianças, a recuperação da função é mais rápida. Os pacientes podem desenvolver quadro grave com necessidade de inotrópicos endovenosos ou suporte mecânico cardíaco, mas a recuperação costuma ser completa nos sobreviventes da fase aguda. Pacientes que apresentam taquicardia ventricular sustentada ou sintomática, bloqueio cardíaco de alto grau ou insuficiência cardíaca refratária têm prognóstico pior; nesses casos, a biópsia endomiocárdica pode estabelecer um diagnóstico específico e influenciar o prognóstico. Em pacientes que apresentam na biópsia fibrose miocárdica sem inflamação considerável, o prognóstico é significativamente pior.

Síndrome de miopericardite

A manifestação principal neste caso é dor torácica, podendo ser similar a um quadro de síndrome coronariana aguda. Alguns pacientes com miocardite podem ainda apresentar vasoespasmo coronariano associado, o que dificulta o diagnóstico.

O prognóstico a curto prazo é muito bom, mas pode ocorrer comprometimento ventricular que implica em aumento do risco de complicações. Uma minoria dos pacientes desenvolve miopericardite persistente ou recorrente.

Síndrome associada a pré-síncope ou síncope

Nestes casos, a apresentação inicial é na forma de quadro de síncope e pré-síncope, que podem ocorrer nesses pacientes por taquiarritmias e principalmente por alterações do sistema de condução como bloqueios cardíacos, embora o achado eletrocardiográfico mais frequente nas miocardites seja a taquicardia sinusal. Essas alterações sugerem causas específicas de miocardite como doença de Lyme e doença de Chagas, que estão associadas com bloqueio cardíaco, arritmias ventriculares e miocardite crônica.

A difteria, quando acomete o miocárdio, é associada com bradiarritmias e bloqueio cardíaco. Em pacientes com arritmias ventriculares ou bloqueios e cardiomiopatia crônica a sarcoidose deve ser considerada como diagnóstico diferencial.

EXAMES COMPLEMENTARES

O diagnóstico deve ser suspeitado em pacientes com as seguintes apresentações clínicas:

- Quando as manifestações de quadros infecciosos, sejam virais, bacterianos ou parasitários, incluírem a piora ou o aparecimento de sintomas cardíacos.
- Quando quadros virais agudos forem acompanhados de taquicardia desproporcional à febre aferida.
- Quando doenças infecciosas apresentam evidência de pericardite.
- Quando paciente jovem apresenta manifestações compatíveis com síndrome coronariana aguda, principalmente se cineangiocoronariografia é normal.
- Aparecimento de sintomas de insuficiência cardíaca com *rash* e eosinofilia após utilização de medicamento ou vacina.

A proposta da Sociedade Europeia de Cardiologia para critério diagnóstico de miocardite envolve pelo menos um critério clínico e pelo menos um critério de exame complementar ou dois critérios de exame complementar se o paciente for assintomático (Tabela 4) na ausência de: (1) doença coronariana aterosclerótica acima de 50%; (2) condição cardiovascular preexistente (p. ex., doença valvar, cardiopatia congênita, hipertireoidismo etc.).

Fenômenos auxiliares que aumentam a suspeita de miocardite são: Febre > 38°C nos últimos 30 dias com ou sem evidência de infecção respiratória ou gastrointestinal, período periparto, miocardite prévia, asma, doença autoimune extracardíaca ou contato com agentes tóxicos e finalmente história de miocardiopatia dilatada familiar e miocardite.

Marcadores inflamatórios como PCR e VHS também estão aumentados. As alterações eletrocardiográficas incluem taquicardia sinusal, alterações do segmento ST e da onda T e ocasionalmente bloqueios atrioventriculares ou de ramos. O alargamento de QRS e ondas Q por sua vez estão associados com pior prognóstico. Troponinas são

TABELA 4 Critérios diagnósticos para suspeita de miocardite

Critérios clínicos:
I. Dor torácica aguda, pericardítica ou pseudoisquêmica
II. Quadro novo (dias até 3 meses) ou piora de dispneia em repouso ou exercício e/ou fadiga*
III. Quadro subagudo ou piora subaguda (> 3 meses) de dispneia em repouso ou exercício e/ou fadiga*
IV. Palpitações, sintomas de arritmia inexplicados e/ou síncope, e/ou morte súbita abortada
Critérios de exames complementares:
I. Holter, ECG, teste ergométrico: nova anormalidade no ECG de 12 derivações e/ou holter e/ou teste ergométrico como: (1) bloqueio atrioventricular de qualquer grau, bloqueio de ramo, alteração de segmento ST, onda T (supradesnivelamento, infradesnivelamento, inversão de onda T), parada sinusal, taquicardia ventricular ou fibrilação ou assistolia, fibrilação atrial, redução da progressão de onda R, atraso de condução intraventricular (alargamento QRS), ondas Q anormais, baixa voltagem, extrassístoles frequentes, taquicardia supraventricular
II. Marcadores de miocardiocitólise: elevação de troponina I/T
III. Anormalidades estruturais/funcionais em imagem cardíaca (eco/ângio/RM): nova ou inexplicada alteração funcional de estrutura de VE e/ou VD (incluindo achados incidentais em pacientes aparentemente assintomáticos) – alteração de mobilidade segmentar, anormalidade global sistólica ou diastólica, com ou sem dilatação de ventrículo, com ou sem aumento de espessura de paredes, com ou sem derrame pericárdico, com ou sem trombos intracavitários
IV. Caracterização tecidual por RM: edema e/ou contrastação tardia por gadolínio com padrão de miocardite

* Com ou sem sinais de insuficiência cardíaca esquerda e/ou direita. ECG: eletrocardiograma; RM: ressonância magnética; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo.

extremamente sensíveis para lesão de cardiomiócito, mas não são específicas e quando normais não excluem miocardite.

Sorologia viral positiva não implica infecção miocárdica, mas apenas o contato do hospedeiro com o agente. Sorologia viral tem função limitada na miocardite.

O ecocardiograma pode demonstrar anormalidades regionais ou globais de movimento de parede, o que ajuda na confirmação diagnóstica, principalmente se sem correlação com doença coronariana. Casos fulminantes podem cursar com espessamento da parede. A função do ventrículo direito é um forte preditor de morte ou necessidade de transplante. A ressonância magnética cardíaca é um sensível teste não invasivo para a confirmação diagnóstica. Na miocardite, há envolvimento preferencialmente do epicárdio e do miocárdio, poupando o endocárdio, enquanto na cardiomiopatia isquêmica predomina no endocárdio, com extensão variável no miocárdio e no epicárdio.

A cintilografia com gálio pode revelar infiltração miocárdica severa em casos com dúvida diagnóstica com síndrome coronariana aguda, e a cineangiocoronariografia pode ser realizada.

Nos pacientes que preenchem os critérios da Tabela 4, a sociedade europeia recomenda angiografia coronariana e biópsia endomiocárdica. A biópsia confirma o diagnóstico e identifica a etiologia subjacente. A biópsia autoriza o tratamento seguro com imunossupressão e antiviral. A biópsia deve ser realizada no início do curso do quadro.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial envolve todas as condições que podem cursar com disfunção cardíaca aguda,

TABELA 5 Principais exames complementares na miocardite

Exames	Indicação
Eletrocardiograma (ECG)	Em todos os pacientes, ajuda a diferenciar de síndrome coronariana e verifica achados de alto risco. Alterações esperadas: ▪ Taquicardia sinusal ▪ Alterações de repolarização ventricular ▪ Infra ou supradesnivelamento do segmento ST de forma localizada ou difusa ▪ Bloqueios atrioventriculares ou de ramos ▪ Alargamento de QRS e ondas Q – associado com pior prognóstico ▪ Associação com achados de pericardite (ver acima)
Troponinas e CK-MB	Indicam lesão de cardiomiócito
Marcadores inflamatórios (PCR, VHS)	Aumentados, ajudam diagnóstico diferencial de disfunção cardíaca
Ecocardiograma	Ajuda no diagnóstico diferencial e confirma a presença de disfunção cardíaca. Os achados são inespecíficos e incluem: ▪ Dilatação de câmaras cardíacas ▪ Anormalidades regionais ou globais da cinesia de paredes ▪ Trombos intracavitários ▪ Disfunção de VD (incomum e indica pior prognóstico) ▪ Derrame pericárdico (sugere miopericardite) ▪ Pode-se fazer diagnóstico diferencial com patologias como Takotsubo, IAM e doenças valvares agudas
Ressonância magnética com gadolínio	Faz o diagnóstico não invasivo usando os critérios de Lake Louise. Tem ótima correlação com a biópsia em pacientes livres de coronariopatia
PCR para agentes específicos	Raramente recomendado, não utilizado no DE
Biópsia endomiocárdica	Define o diagnóstico e guia o tratamento. Indicado em todos os pacientes com diagnóstico clínico de miocardite

DE: departamento de emergência; IAM: infarto agudo do miocárdio; PCR: proteína C-reativa; VD: ventrículo direito; VHS: velocidade de hemossedimentação.

como a síndrome de Takotsubo e doença coronariana aguda, entre outras. A apresentação inicial pode ainda ser na forma de taquiarritmias ou bloqueios cardíacos com as causas dessas arritmias entrando necessariamente no diagnóstico diferencial.

MANEJO CLÍNICO

O tratamento deve ser individualizado conforme a apresentação clínica. O prognóstico depende da etiologia, apresentação clínica e do estádio da doença. No diagnóstico em quadros leves ou subclínicos o prognóstico a curto prazo é bom, mas as consequências a longo prazo podem ser ruins.

Paciente instável

O manejo deve seguir o tratamento para insuficiência cardíaca. Nos casos agudos e fulminantes com choque cardiogênico deve-se considerar apoio com oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO), por isso os pacientes devem ser encaminhados a centros com esse recurso. Transplante cardíaco não é indicado na fase aguda, pois pode haver reversão do quadro.

Paciente estável

Definido o diagnóstico clínico de miocardite (Tabela 4), o paciente, mesmo assintomático, deve ser internado para monitorização clínica até o diagnóstico definitivo. Pode haver progressão rápida para bloqueio atrioventricular, arritmia fatal ou insuficiência cardíaca grave. O tratamento envolve diurético, enzima conversora de angiotensina ou bloqueador do receptor de angiotensina 2, bloqueio beta-adrenérgico e eventualmente aldosterona. Não existe protocolo definido para retirar as medicações conforme melhora da função cardíaca. Na miocardite é contraindicado o uso de anti-inflamatórios.

Atividade física deve ser restrita até a passagem da fase aguda da miocardite.

- Terapia antiarrítmica não deve ser iniciada para extrassístoles atriais ou ventriculares assintomáticas.
- Taquicardias supraventriculares devem ter reversão precoce.
- Taquicardias ventriculares (TV) não sustentadas têm indicação de iniciar terapia antiarrítmica e os casos de TV sustentada deverão ser submetidos a cardioversão imediata. As principais opções de antiarrítmicos incluem amiodarona e dofetilide; em pacientes sem choque ou classe funcional menor que IV, deve-se considerar betabloqueadores e bloqueadores de canal de cálcio.
- Todos os pacientes têm indicação de inibidor de enzima conversora de angiotensina ou bloqueador de receptor de angiotensina, salvo contraindicações.
- Pacientes com fibrilação atrial paroxística ou permanente, trombo intracavitário ou tromboembolismo prévio têm indicação de anticoagulação.
- Oxigênio é indicado em pacientes agudamente doentes hipoxêmicos; deve-se lembrar, entretanto, que hiperóxia também pode levar a complicações.
- Em pacientes com fração de ejeção menor que 20%, deve-se considerar anticoagulação, se baixo risco de sangramento e sem hepatopatias.
- Em pacientes fora da fase aguda da miocardite que apresentem arritmias com risco de morte, considerar implantar cardiodesfibrilador. Não deve ser indicado na fase aguda.
- Em pacientes refratários a todas as medidas terapêuticas e após a fase aguda, deve ser considerado o transplante cardíaco.

TERAPIAS ESPECÍFICAS

Em pacientes com infecção por herpes comprovada, pode-se usar aciclovir ou valaciclovir. Estudo de fase II com 143 pacientes mostrou benefício para o uso de interferon-beta, podendo ser opção para enterovírus, adenovírus ou parvovírus B19 com melhora de classe funcional NYHA, qualidade de vida sem comprometimento de segurança ou aparecimento de efeitos colaterais. Nas miocardites linfocíticas ou de células gigantes e autoimunes (infecção negativa) houve resposta à terapia imunossupressora, mas não na miocardite de etiologia desconhecida.

Em pacientes com doença de Kawasaki, a imunoglobulina intravenosa pode ser efetiva, seu uso teoricamente poderia ser benéfico em miocardites virais, mas não existem ainda evidências de qualquer benefício. Em crianças, o uso de terapia imunossupressora é mais liberal.

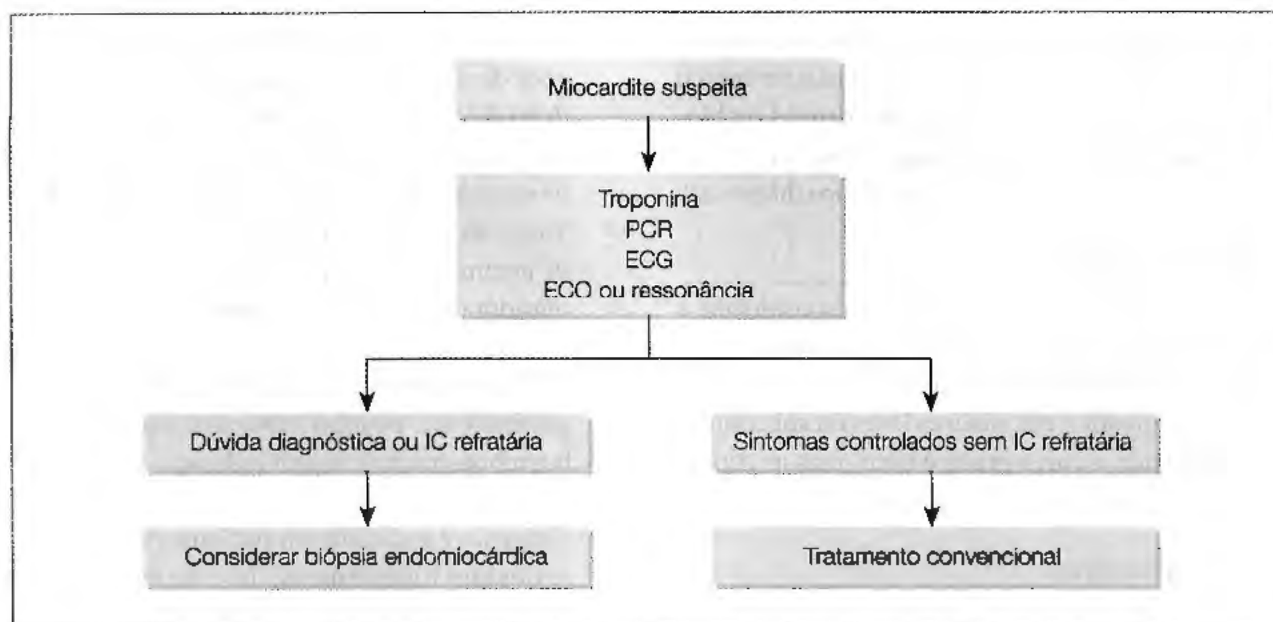


FIGURA 1 Miocardites.
ECG: eletrocardiograma; ECO: ecocardiograma; IC: insuficiência cardíaca; PCR: proteína C-reativa.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al.; European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J. 2013 Sep;34(33):2636-48, 2648a-2648d.
2. Cooper Jr LT. Clinical manifestations and diagnosis of myocarditis in adults. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 10 fev. 2018.
3. Cooper Jr LT. Natural history and therapy of myocarditis in adults. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 10 fev. 2018.
4. LeWinter MM, Hopkins WE. Pericardial diseases. In: Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. Brauwauld's heart disease. 10. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014.
5. Montera MW, Mesquita ET, Colafranceschi AS, Oliveira Junior AM, Rabischoffsky A, Ianni BM, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Brasileira de Miocardites e Pericardites. Arq Bras Cardiol. 2013;100(4 supl. 1):1-36.
6. Sagar S, Liu PP, Cooper Jr LT. Myocarditis. Lancet. 2012;379:738-47.
7. Schultheiss HP, Piper C, Sowade O, Waagstein F, Kapp JF, Wegscheider K, et al. Betaferon in chronic viral cardiomyopathy (BICC) trial: Effects of interferon-β treatment in patients with chronic viral cardiomyopathy. Clin Res Cardiol. 2016 Sep;105(9):763-73.
8. Solomon CG. Acute pericarditis. N Engl J Med. 2014;371:2410-6.

43

Endocardite infecciosa

Rodrigo Antonio Brandão Neto
Adriano da Silva Machado
Julio Flávio Meirelles Marchini

Pontos importantes

- Endocardite é uma condição de difícil diagnóstico em que se deve ter um limiar baixo para a sua consideração.
- Os principais exames complementares são a hemocultura e o ecocardiograma.
- Deve-se sempre coletar dois pares de hemoculturas. Cerca de 90% das hemoculturas terão resultados positivos.
- A antibioticoterapia deve ser adequada às circunstâncias clínicas, como válvula prostética ou nativa, e tem duração de 4 a 6 semanas habitualmente.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

Endocardite infecciosa (EI) é uma infecção da superfície endotelial do coração. As valvas cardíacas são as estruturas mais comumente afetadas. No entanto, a infecção pode também ocorrer em um defeito septal, na cordoalha tendínea, no endocárdio mural ou associada a corpos estranhos intracavitários (como cateteres ou cabos de marca-passo). Várias espécies de bactérias, fungos, micobactérias, riquétsias, clamídias e micoplasma causam endocardite, na maioria das vezes provocada por estreptococos, estafilococos, enterococos e alguns cocobacilos Gram-negativos. A doença pode ser classificada em:

- Aguda: apresenta-se com toxicidade significativa e evolui em dias a semanas para a destruição valvar e infecção metastática. É tipicamente causada, mas não exclusivamente, pelo *Staphylococcus aureus.*
- Subaguda: forma de endocardite que evolui ao longo de semanas a meses com grau discreto de toxicidade e raramente apresenta infecção metastática. Pode ser causada por *Streptococcus viridans*, enterococos, estafilococos coagulase-negativos e cocobacilos Gram-negativos.

A endocardite pode ainda ser classificada quanto a:

- Episódio: primeiro ou recorrente.
- Atividade: ativa ou cicatrizada.
- Terminologia diagnóstica: definitiva, ou possível.
- Doença: valva nativa, valva protética: precoce (< 1 ano, mas principalmente < 60 dias) ou tardia (> 1 ano) e endocardite em usuários de drogas injetáveis.
- Sítio anatômico: mitral, aórtica, tricúspide, mural etc.
- Microbiologia: com hemocultura positiva: por estreptococo ou enterococo; por estafilococos ou culturas negativas.

EPIDEMIOLOGIA E FATORES PREDISPONENTES

A endocardite infecciosa tem uma incidência anual estimada de 3,9 casos a cada 100.000 pessoas em países industrializados, com cerca de 1,8 homem acometido para cada mulher. Ocorre principalmente em pacientes com próteses valvares, dispositivos intracardíacos, cardiopatias congênitas cianogênicas e pacientes com antecedentes de EI. A epidemiologia da EI vem mudando nos últimos anos graças ao aumento na longevidade, a novos fatores predispo-

nentes e ao aumento nos casos nosocomiais e hoje cerca de 50% dos casos ocorrem em pacientes sem história conhecida de doença valvar. A idade média dos pacientes aumentou de trinta para quarenta anos, na era pré-antibiótica, para 47 a 69 anos nas últimas décadas. A incidência da EI de valva nativa adquirida na comunidade nos Estados Unidos é de 1,7 a 6,2 casos por cem mil pessoas/ano.

A mortalidade intra-hospitalar de pacientes internados por endocardite é de 15 a 22%, e a mortalidade em 5 anos é de aproximadamente 40%. A mortalidade varia ainda conforme o agente etiológico e é de 20 a 40% no caso das infecções por *S. aureus*. No entanto, as taxas variam amplamente entre os subgrupos de pacientes. Por exemplo, a mortalidade intra-hospitalar é menor que 10% entre os pacientes com lesões em coração direito. Já em lesões nativas de válvulas do lado esquerdo, a mortalidade chega a 40%. Fatores de risco para óbito incluem idade mais elevada, infecção por *S. aureus*, cardiopatia reumática ou congênita e eventos embólicos associados a endocardites. Atualmente até um terço dos casos das EI são associados aos cuidados de saúde.

De 55% a 75% dos pacientes com EI de valva nativa têm fatores predisponentes:

- Idade maior que 60 anos.
- Doença reumática.
- Doença estrutural cardíaca.
- Endocardite infecciosa prévia.
- Doença valvar (inclusive prolapso de valva mitral).
- Hipertrofia septal assimétrica.
- Uso de drogas intravenosas.
- Hemodiálise crônica.
- Dentição em estado ruim, infecções dentárias.
- HIV.

Hemodiálise crônica, diabetes melito e HIV são condições em que a EI é frequentemente associada com uso de drogas intravenosas ou cateteres intravenosos de longa permanência, e o agente mais frequentemente envolvido é o *Staphylococcus aureus*.

Atualmente, o prolapso de valva mitral é o fator predisponente mais comum de EI de valva nativa nos países desenvolvidos. A prevalência de prolapso é de 3% na população geral. O prolapso de valva mitral é significativo quando existe insuficiência valvar ou espessamento dos folhetos da valva mitral. Nos países em desenvolvimento, como o Brasil, a doença reumática permanece como a condição subjacente mais comum nos casos de EI.

Endocardite em próteses valvares representa 7% a 25% dos casos de EI nos países desenvolvidos. As próteses mecânicas apresentam maior risco de infecção nos primeiros três meses após a cirurgia, e o risco de infecção em próteses biológicas se iguala ao das mecânicas em cinco anos. Os casos verificados no primeiro ano (mas principalmente nos primeiros dois meses) da cirurgia são chamados de EI de valva protética precoces e são adquiridos no hospital. Os que ocorrem após doze meses da cirurgia são chamados de EI de valva protética tardios e são adquiridos na comunidade. Endocardite nosocomial tem aumentado muito sua incidência, podendo representar em algumas séries até um terço dos casos atendidos em hospitais terciários. Os fatores de risco são:

- Uso de cateteres intravenosos.
- Procedimentos gastrointestinais.
- Procedimentos genitourinários.
- Infecção de ferida cirúrgica.

Os germes que mais frequentemente causam EI estão descritos na Tabela 1, embora, virtualmente, qualquer microrganismo possa causar EI. Nas últimas décadas, tem havido uma mudança no espectro de microrganismos causadores da doença:

- EI por *Streptococcus viridans* sofreu uma redução de 35% ao longo dos anos.
- EI por *S. aureus* aumentou em 50%.

Atualmente, *S. aureus* é a causa mais frequente de EI, ultrapassando o *S. viridans*. Embora alguns autores sugiram que essa mudança possa ter ocorrido por viés de seleção, um estudo africano, por exemplo, ainda aponta o *S. viridans* como principal etiologia. Outros estudos confirmaram a predominância do *S. aureus*, principalmente às custas do aumento dos casos nosocomiais. *S. aureus* e estreptococos combinados ainda representam cerca de 80% dos casos de endocardite. Cerca de 10% dos casos cursam com hemoculturas negativas, o que pode muitas vezes significar o uso prévio de antibióticos ou infecção por microrganismos atípicos como *Bartonella*, *Brucella*, *Coxiella burnetii* (o agente causador da febre Q, bactérias do grupo HACEK [*Haemophilus* spp., *Aggregatibacter* spp. – previamente conhecido como Actinobacillus, *Cardiobacterium* spp., *Eikenella corrodens* e *Kingella* spp.]).

TABELA 1 Microbiologia da endocardite infecciosa (EI) em diferentes situações clínicas

Microrganismo	EI em valva nativa domiciliar	EI em valva nativa nosocomial	EI em valva nativa associada a cuidados da saúde	EI em usuários de drogas injetáveis	EI em valva prostética precoce	EI em valva prostética tardia
S. aureus	21%	45%	42%	68%	34%	19%
S. coagulase negativa	6%	12%	15%	3%	28%	20%
Enterococos spp.	10%	14%	16%	5%	10%	13%
Streptococcus viridans	26%	10%	6%	10%	1%	11%
Streptococcus gallolyticus (antigo *S. bovis*)	10%	3%	3%	1%	1%	7%
HACEK	3%	0%	0%	0%	0%	2%
Fungos	0%	2%	2%	1%	6%	3%
Outros	13%	7%	10%	7%	6%	15%
Hemoculturas negativas	11%	7%	6%	5%	14%	10%

Um outro estudo demonstrou a seguinte distribuição de patógenos em 2.781 casos de endocardite infecciosa:

- *S. aureus*: 31%.
- *Streptococcus viridans*: 17%.
- Enterococos: 11%.
- S. coagulase negativos: 11%.
- *Streptococcus gallolyticus* ou *bovis*: 7%.
- Outros estreptococos: 5%.
- Bactérias Gram-negativas: 2%.
- Fungos: 2%.
- HACEK: 2%.

Pseudomonas aeruginosa, bacilos Gram-negativos, espécies de *Candida*, causas incomuns de EI de valva nativa são importantes agentes em usuários de drogas. Estafilococos coagulase-negativos são agentes importantes na EI de valva protética e nosocomial. EI causada por enterococos, que é associada com manipulação de trato geniturinário, e *Streptococcus gallolyticus* (previamente conhecido como *S. bovis*), que é associado com malignidade do trato gastrintestinal e pólipos colônicos, ocorrem mais frequentemente nos idosos.

PATOGÊNESE

O endotélio valvular normal é naturalmente resistente à colonização por bactérias. A lesão inicial endotelial é seguida por aderência de plaquetas e fibrinas e posteriormente ocorre a colonização do endotélio valvular danificado por bactérias circulantes com propriedades de adesão específicas e, posteriormente, ocorre a formação de vegetações. O dano endotelial pode resultar de lesões ocorridas devido a fluxo sanguíneo turbulento ou pode ser provocado por lesões abrasivas por eletrodos intracardíacos, ou cateteres, ou por injeções intravenosas repetidas com partículas sólidas em usuários de drogas intravenosas. A inflamação crônica, como na doença reumática crônica, doenças cardíacas e lesões valvares degenerativas, é um fator predisponente importante para ocorrência de endocardite infecciosa.

Diferentes etiologias causam manifestações específicas. A infecção por *S. aureus*, por exemplo, apresenta uma associação com eventos embólicos que chega a 40‰, já as infecções por pseudomonas, por sua vez, estão associadas com maior frequência a aneurismas micóticos e nestes com maior risco de ruptura e com panoftalmite e com um curso de evolução bem mais lento que a infecção pelo *S. aureus*.

ACHADOS CLÍNICOS

O intervalo entre a bacteremia e o início dos sintomas é menor que duas semanas em mais de 80% dos pacientes com EI de valva nativa. Já nos casos de prótese valvar, o período de incubação pode ser mais prolongado (até cinco meses). Complicações cerebrais são as complicações extracardíacas mais frequentes e graves. Vegetações que são grandes e móveis, ou na posição mitral e aquelas causadas por *Staphylococcus aureus*, são associadas com um risco aumentado de embolia cerebral sintomática. Na endocardite aguda o paciente se apresenta com mal-estar geral importante e toxemiado. Já nos casos de endocardite suba-

guda os sintomas são fadiga ou então inespecíficos e é importante levantar a suspeita.

Os sinais e sintomas mais frequentes são resumidos na Tabela 2 e incluem:

- Febre (> 80%): pode estar ausente em doentes idosos, com insuficiência cardíaca (IC), insuficiência renal crônica (IRC), comorbidade grave e infecção por estafilococos coagulase-negativos; usualmente associada com calafrios.
- Sopros cardíacos (80%85%): podem não ser audíveis em pacientes com endocardite de valva tricúspide. Na endocardite por *S. aureus*, os sopros são audíveis em somente 30% a 45% dos pacientes inicialmente, e tardiamente em 75% a 85% deles. Sopros novos ou mudança de sopros prévios são relativamente incomuns na EI subaguda e mais prevalentes na EI aguda e de valva protética.
- Esplenomegalia (15%50%): mais comum na EI subaguda de duração mais prolongada. Usualmente é dolorosa.
- Manifestações periféricas: petéquias (1040%), hemorragias subungueais, nódulos de Osler (nódulos dolorosos violáceos na porção terminal das falanges), manchas de Janeway (máculas em regiões tenares e hipotenares) e manchas de Roth (representam hemorragias ovaladas retinianas) devem ser procuradas.
- Manifestações musculoesqueléticas: artralgias, mialgias e artrite.

TABELA 2 Achados clínicos na endocardite infecciosa

Fenômeno	Prevalência
Febre	80-90%
Calafrios e sudorese	40-75%
Anorexia, fraqueza e perda de peso	25-50%
Mialgias e artralgias	15-30%
Dor lombar	7-15%
Sopro cardíaco	80-85%
Novo sopro ou piora de sopro existente	10-40%
Embolia arterial	20-50%
Esplenomegalia	15-50%
Baqueteamento digital	10-20%
Manifestações neurológicas	20-40%
Petéquias	10-40%
Manifestações periféricas (nódulos de Osler, manchas de Roth, manchas de Janeway e hemorragias subungueais)	2-15%

No caso de endocardite subaguda, o processo é em geral indolente, com sintomas como febre, fadiga, anorexia, lombalgia e perda de peso; e muitas vezes a suspeita diagnóstica aparece no contexto da avaliação de um paciente com febre de origem indeterminada. Assim, todos os pacientes com febre sem foco devem ter como hipótese diagnóstica endocardite infecciosa. Antes de solicitar exames complementares, especialmente ecocardiograma, deve-se tentar classificar os pacientes em:

- Alta suspeita clínica de endocardite:
  - Novo sopro regurgitante.
  - Evento embólico de origem desconhecida.
  - Sepse de causa indeterminada.
  - Hematúria, glomerulonefrite ou suspeita de infarto renal.
  - Febre e um deles presente:
    - Material prostético intracardíaco.
    - Doenças cardíacas de alto risco para endocardite.
    - Distúrbio de condução cardíaca de aparecimento recente.
    - Endocardite prévia.
    - Arritmias ou IC de início recente.
    - Hemoculturas positivas (organismos típicos).
    - Manifestações oculares (Roth) ou cutâneas (Janeway, Osler).
    - Infiltrados pulmonares multifocais (EI de valvas direitas).
    - Abscessos periféricos de origem indeterminada (esplênico, renal, de sistema nervos central [SNC], medula).
    - Intervenção diagnóstica ou terapêutica recente capaz de causar bacteremia.
- Baixa suspeita clínica:
  - Febre e ausência dos achados acima.

Os pacientes com endocardites em eletrodos de marca-passos podem ter como única manifestação febre em um terço dos casos. Complicações incluem pericardite e mediastinite, e os pacientes apresentam manifestações de endocardite de câmaras direitas, incluindo pneumonia e embolização séptica.

EXAMES COMPLEMENTARES E DIAGNÓSTICO

Exames gerais

Hemograma, eletrólitos, função renal, velocidade de hemossedimentação (VHS), exames de coagu-

lação, urina tipo I, eletrocardiograma e radiografia de tórax devem ser solicitados em todos os pacientes com suspeita de endocardite. As alterações mais frequentes são:

- Velocidade de hemossedimentação aumentada: > 90%.
- Anemia: 70-90% (principalmente na endocardite subaguda).
- Leucocitose: 20-30%.
- Hematúria: 30-50%.
- Fator reumatoide: 50%.
- Complexos imunes circulantes: 65-100%.
- Consumo do complemento: 5-40%.

Deve-se ainda realizar a coleta de ureia e creatinina, para avaliar a função renal, considerando que os pacientes devem usar antibióticos que muitas vezes precisam de ajuste em sua dose conforme a função renal.

Exames laboratoriais diagnósticos

No mínimo dois pares de hemoculturas devem ser coletados, independentemente da temperatura do paciente, com intervalo de no mínimo uma hora entre eles. Cada par de hemocultura consiste em um balão aeróbico e um balão anaeróbico, com 10 mL de sangue venoso em cada um. Em pacientes que têm usado antibiótico, deve-se aguardar três ou mais dias e colher as hemoculturas (se as condições clínicas do paciente permitirem). Avisar ao laboratório sobre a possibilidade de germes de crescimento lento: quando as hemoculturas permanecem negativas após 48 a 72 horas, devese comunicar ao laboratório sobre a suspeita de endocardite, para que se façam esforços para recuperar microrganismos de crescimento lento como os do grupo HACEK. Nesses casos, pode-se prolongar o período de incubação, fazer culturas em meios enriquecidos e realizar testes sorológicos.

Conforme epidemiologia local, deve-se considerar coletar sorologia para *Coxiella burnetti*, *Bartonella* spp., *Aspergillus* spp., *Mycoplasma pneumoniae*, *Brucella* spp., *Legionella pneumophila* e proteína C-reativa (PCR) para *Tropheryma whipplei*, *Bartonella* spp. e fungos (*Candida* spp., *Aspergillus* spp.).

Ecocardiografia

A ecocardiografia transesofágica tem maior sensibilidade e especificidade global. Os ecocardiogramas torácico e transesofágico combinados mostram vegetações em 90% dos casos, a insuficiência da válvula em 60%, abscesso paravalvar em 20% dos casos, e raramente deiscência da prótese, pseudoaneurismas e fístulas. Nos casos com resultados negativos inicialmente ao ecocardiograma, mas em que a suspeita de endocardite permanece, deve-se repetir o ecocardiograma transesofágico. Também é recomendado seriar o exame para avaliação de tamanho da vegetação e resposta à terapia, se houver suspeita de uma nova complicação e quando completar a antibioticoterapia. Em pacientes com bacteremia e menos de 5 dias de febre, é possível que o exame ecocardiográfico seja negativo em pacientes com endocardite. Para pacientes com valva nativa, a recomendação atual da Sociedade de Cardiologia Europeia é realizar um ecocardiograma transtorácico (ETT) em pacientes com suspeita de endocardite e valva nativa. Caso o ETT seja positivo para endocardite, deve-se avaliá-lo no contexto clínico. Entretanto, nas seguintes situações o ecocardiograma transesofágico (ETE) deve ser solicitado:

- ETT não consegue imagem de boa qualidade.
- O paciente tem alta suspeita clínica de endocardite e eco transtorácico normal.

No caso de um ETT negativo (com boa qualidade da imagem) e de um paciente que não tenha alta suspeita clínica de endocardite, devese buscar diagnósticos diferenciais (Figura 1). Caso o paciente tenha valva protética ou dispositivo intracardíaco na suspeita de endocardite, devese pedir diretamente o ETE. Na investigação de bacteremia por *S. aureus* sem foco conhecido, é razoável pedir diretamente o ETE. Caso o ETE seja negativo, mas EI ainda seja a principal hipótese, deve-se repetir o ETE em cinco a sete dias. O objetivo é detectar uma vegetação (que era por demais pequena) que cresceu. Um segundo ETE negativo torna EI muito improvável. O ETE é indicado ainda em todos os pacientes com bacteremia por *S. aureus*, lembrando que o exame deve ser solicitado pelo menos cinco dias após o início dos sintomas para que haja vegetação detectável.

Outros exames de imagem

Outros exames, como a tomografia *multi-slice* e a ressonância magnética, podem detectar abscessos e pseudoaneurismas melhor que o ETE e podem ser incorporados às estratégias diagnósticas, inclu-

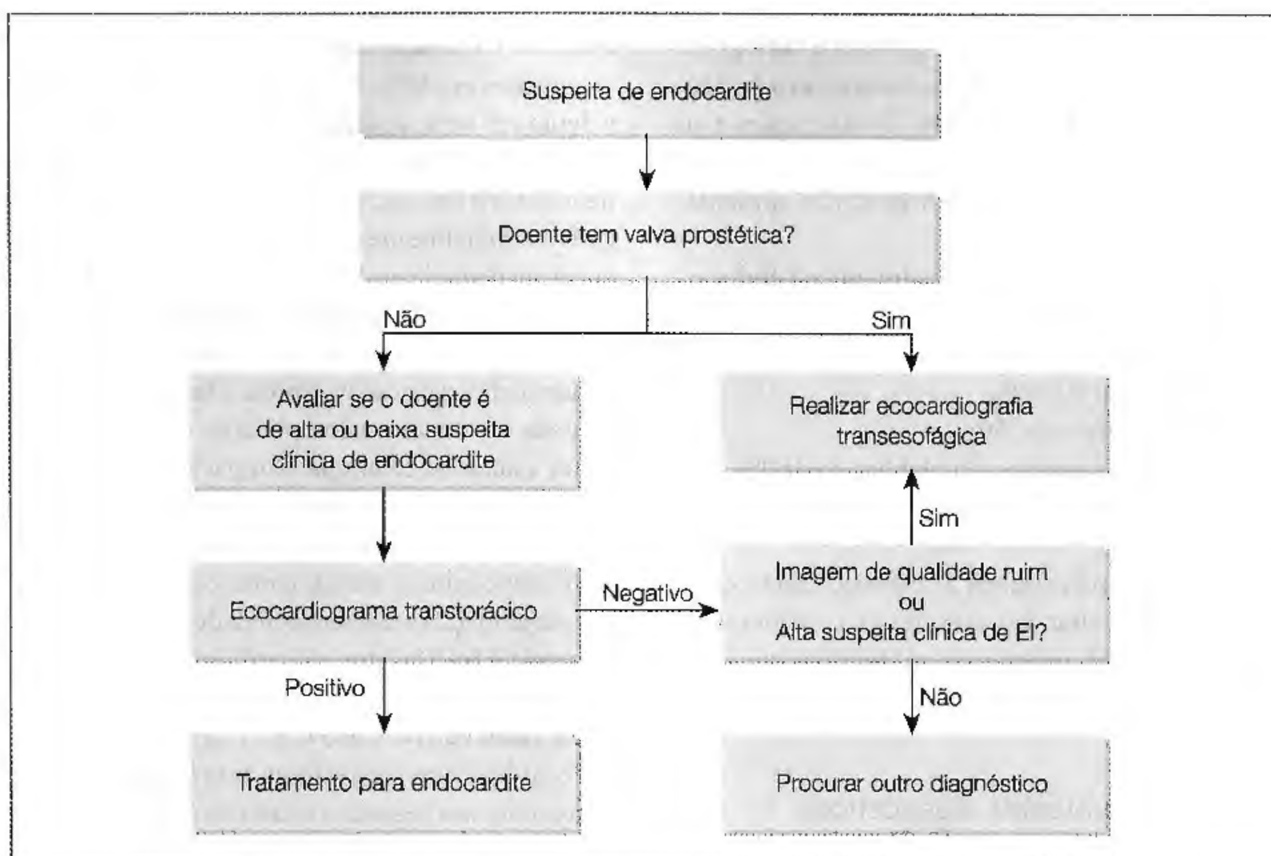


FIGURA 1 Ecocardiografia.

sive nos critérios diagnósticos (Tabela 3). A tomografia cardíaca é possivelmente superior que o ETE para avaliação da anatomia paravalvar e complicações. A cintilografia com FDG/PET ou SPECT/CT com aumento de captação em área prostética foram incorporados nos critérios diagnósticos pela Sociedade Europeia de Cardiologia.

Exames de imagem de rastreio de cérebro, tórax, coluna e vísceras podem ser diagnósticos e mudar o manejo. Existe alta incidência de complicações subclínicas como embolismo, hemorragia ou abscesso. Ressonância magnética cerebral detecta anormalidade em 80% dos pacientes e mudou o diagnóstico de endocardite infecciosa possível para provável em 26% dos pacientes.

Diagnóstico

O diagnóstico de endocardite é realizado através de critérios que incorporam achados de exame físico, laboratoriais e de imagem, com os achados dos critérios de Duke que se mostraram bastante acurados para o diagnóstico de EI e estão resumidos na Tabela 3. No entanto, esses critérios têm sensibilidade menor para paciente com endocardite de prótese ou infecção de dispositivo intracardíaco.

TABELA 3 Critérios de Duke para diagnóstico de endocardite infecciosa (EI)

Critérios maiores
1. Critério microbiológico:
Isolamento dos agentes típicos de EI em duas hemoculturas distintas: ▪ *Staphylococcus aureus* ▪ *Streptococcus* do grupo Viridans ▪ *Streptococcus gallolyticus* (anteriormente classificado como *S. bovis*) ▪ Grupo HACEK ▪ Bacteremia por enterococo adquirido na comunidade (na ausência de foco primário)
Hemoculturas persistentemente positivas: ▪ Microrganismo compatível com EI isolado em duas amostras coletadas com mais de 12 horas de intervalo ▪ Microrganismo que em geral é contaminante da pele: confirmação em três ou a maior parte de ≥ 4 hemoculturas (com um intervalo mínimo de 1 hora entre primeira e última amostra)
Única cultura ou sorologia positiva (IgG > 1:800) para *Coxiella burnetii*
2. Evidência de envolvimento endocárdico:
Ecocardiografia positiva para EI: ▪ Vegetação (massa oscilante intracardíaca relacionada a válvula ou estruturas de apoio, no trajeto de jatos regurgitantes, relacionados a

(continua)

TABELA 3 Critérios de Duke para diagnóstico de endocardite infecciosa (EI) *(continuação)*

material implantado, ou na ausência de outra explicação alternativa anatômica) OU ■ Abscesso OU ■ Nova deiscência parcial de prótese valvar
Novo sopro valvar (aumento ou mudança de sopro preexistente não conta como critério)
Critérios menores
1. Predisposição (uso de drogas injetáveis ou cardiopatia compatível – valvopatia com insuficiência importante ou turbulência de fluxo sanguíneo ou prótese valvar)
2. Febre ≥ 38°C
3. Fenômenos vasculares (embolia arterial importante, infarto pulmonar séptico, aneurisma micótico, hemorragia intracraniana, hemorragia conjuntival, lesões de Janeway)
4. Fenômenos imunológicos (presença de fator reumatoide, glomerulonefrite, nódulo de Osler ou manchas de Roth)
5. Hemocultura positiva qua não preenche critérios maiores ou evidência sorológica de infecção ativa (exclui-se hemocultura única positiva para estafilococo coagulase-negativo ou para microrganismo que raramente cause endocardite)
6. Outros critérios: esplenomegalia, proteína C-reativa > 100 mg/dL e baqueteamento digital de início recente.
O item 6 dos critérios menores foi acrescentado para o diagnóstico de EI pelo grupo do Hospital St. Thomas. Para o diagnóstico de EI são necessários 2 critérios maiores ou 1 maior e 3 menores ou 5 critérios menores.

INDICAÇÕES DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR, TERAPIA INTENSIVA E SEGUIMENTO

Praticamente todos os pacientes com EI têm indicação de internação hospitalar. Pacientes com IC aguda e complicações embólicas severas devem ser internados em UTI. Os pacientes devem realizar ecocardiograma ao final do tratamento e idealmente devem fazer seguimento em longo prazo com cardiologista após alta hospitalar para avaliar possibilidade de recidivas e sequelas cardíacas.

TRATAMENTO

O manejo da endocardite exige avaliação multidisciplinar e consiste em antibioticoterapia e abordagem cirúrgica em casos selecionados. Assim que possível deve-se solicitar avaliação multidisciplinar incluindo cardiologistas, cirurgiões torácicos, infectologistas e eventualmente nefrologistas e neurologistas. A introdução de um time multidisciplinar formal com avaliação em 12 horas dos casos levou a uma redução de mortalidade intra-hospitalar (28 *vs.* 13%, p = 0,02) e mortalidade em 3 anos (34% *vs.* 16%, p = 0,0007).

O tratamento das causas mais comuns de endocardite infecciosa está resumido nas Tabelas 4 a 11. A resposta ao tratamento antibiótico na EI é única entre as infecções bacterianas. Embora os microrganismos tenham uma grande suscetibilidade aos antibióticos *in vitro*, a erradicação completa leva várias semanas e recidivas não são incomuns. Isso se deve ao fato de que a infecção ocorre em um local que os mecanismos de defesa do hospedeiro têm dificuldade em atuar. Além disso, as colônias de bactérias são envoltas por uma rede de fibrina em que podem se multiplicar livremente sem interferência dos macrófagos. Outro fator responsável por esse fenômeno é a grande densidade de bactérias nas vegetações, o que permite que vivam em um estado de baixa atividade metabólica e lenta divisão celular. Em geral, a melhora da febre ocorre em cinco a sete dias. Deve-se colher hemoculturas diariamente, até que se tornem estéreis. Após isso, colher novamente se houver recrudescência do quadro. Se o paciente evoluir bem, deve-se colher nova hemocultura em quatro a seis semanas da terapia. O tempo para tornar estéreis as culturas varia com o germe:

- Dois dias: germes sensíveis à penicilina.
- Três a cinco dias: estafilococo tratado com betalactâmico.
- Sete a nove dias: estafilococo tratado com vancomicina.
- Febre com duração de mais de sete dias, com antibiótico correto e otimizado: o paciente deve ser avaliado para complicações da EI.

Certos princípios gerais constituem a base das recomendações atuais para o tratamento da endocardite infecciosa. Antibióticos endovenosos são recomendados pela importância da atividade antibacteriana sustentada. O tratamento em curto prazo tem sido associado a recaídas, e por isso se recomenda o tratamento antimicrobiano prolongado. Antibióticos bacteriostáticos são ineficazes, pois têm sido associados a recidivas ou falha em controlar a infecção. As combinações de antibióticos produzem um efeito bactericida rápido e algumas, como a combinação de penicilina e aminoglicosídeo, possuem efeito sinérgico contra a maior parte dos *Streptococcus viridans* e entero-

cocos. A escolha do antibiótico deve ser baseada nos testes de suscetibilidade antimicrobiana, e o tratamento deve ser monitorado clinicamente e com determinação de nível sérico de antibióticos quando indicado (especialmente vancomicina e aminoglicosídeos). Hemoculturas devem ser colhidas na fase inicial do tratamento para garantir a erradicação da bacteremia e nos casos de febre persistente ou recorrente. O uso de anticoagulantes em pacientes com endocardite de valva nativa tem sido associado com hemorragia subaracnóidea fatal e outras complicações hemorrágicas, e por isso a maior parte dos autores concorda que a anticoagulação não está indicada. Nos casos de endocardite de valva protética, a anticoagulação pode ser mantida dentro de níveis terapêuticos desde que o paciente não apresente fenômenos de embolia séptica maiores. Caso ele apresente embolia para o sistema nervoso central, é razoável interromper a anticoagulação temporariamente.

O tratamento antimicrobiano empírico é justificado apenas nos casos de EI aguda evoluindo com piora. Nos casos que se apresentam com instabilidade hemodinâmica necessitando de intervenção cirúrgica de emergência, a antibioticoterapia empírica também é justificada. O tratamento empírico pode melhorar o prognóstico e deve ser iniciado logo após coleta das hemoculturas. Já nos pacientes hemodinamicamente estáveis com suspeita de endocardite subaguda, o tratamento empírico não diminui as complicações precoces e pode obscurecer o diagnóstico etiológico da endocardite por comprometer o resultado das hemoculturas colhidas posteriormente. Nesses pacientes é prudente retardar o tratamento até que sejam obtidos os resultados das culturas. Caso as culturas sejam negativas, outras poderão ser colhidas sem interferência de antibióticos.

Para endocardite infecciosa de válvula nativa causada por microrganismos habituais, a duração do antibiótico varia de 2 semanas (para endocardite descomplicada causada por estreptococos sensíveis à penicilina tratada com um betalactâmico combinado com um aminoglicosídeo) a 6 semanas (para endocardite infecciosa por enterococos). Para endocardite infecciosa envolvendo uma válvula protética, a duração da antibioticoterapia é normalmente de seis semanas, e os regimes são basicamente os mesmos que aqueles para infecciosa nativa da válvula, com a notável exceção dos estafilococos, para os quais o regime deveria incluir tanto rifampicina como gentamicina.

O tratamento da EI em sistema de *home care* deve ser apenas considerado em pacientes aderentes ao tratamento que tenham hemoculturas estéreis, já estejam afebris e sem achados clínicos ou ecocardiográficos que sugiram uma complicação iminente.

O tratamento cirúrgico combinado ao tratamento clínico pode reduzir a mortalidade entre os doentes com IC, doença invasiva perivalvular ou infecção descontrolada apesar do tratamento antibiótico. IC é a principal indicação para cirurgia na endocardite infecciosa. A Tabela 4 resume as indicações cirúrgicas. O tempo mais apropriado para a cirurgia depende das complicações observadas e do risco de instabilidade hemodinâmica. Em alguns pacientes, deve-se investigar infecção metastática antes da cirurgia de troca valvar, pelo risco de recaída da infecção na valva protética.

O tratamento cirúrgico também é apropriado para a EI causada por alguns tipos de microrganismos, como *Pseudomonas aeruginosa*, *Brucella* spp., *Coxiella burnetti*, *Candida* e possivelmente enterococos que não possuam esquema sinergístico bactericida.

Pacientes com EI de valva protética são comumente indicados para intervenção cirúrgica, exceção feita aos casos de EI de início tardio (mais de doze meses da colocação da prótese), infecção por *S. viridans*, HACEK ou enterococos sem extensão perivalvular da infecção. Aqueles com infecção da prótese por *S. aureus* apresentam maior sobrevida com o tratamento combinando antimicrobiano e cirurgia. A cirurgia também é indicada no segundo episódio de embolização ou no primeiro episódio se houver grandes vegetações residuais (Tabela 4).

A duração da terapia antibiótica após cirurgia de troca valvar não foi avaliada em estudos clínicos controlados, mas depende da duração da terapia pré-operatória, da presença de extensão perivalvular da infecção e dos achados microbiológicos e patológicos na cirurgia. O curso de antibiótico deve completar o tempo previsto para o agente em questão.

No mundo real, muitos pacientes com indicação cirúrgica não são operados (25% em um registro). As razões alegadas incluem: instabilidade hemodinâmica, prognóstico ruim, acidente vascular cerebral (AVC), sepse e opção do cirurgião. O uso de escore de risco cirúrgico de endocardite infecciosa pode ajudar a tirar subjetividade dessa decisão. O mo-

mento da cirurgia também é motivo de contenda. Quanto maior o tempo de espera e a duração da antibioticoterapia, melhor a estabilidade hemodinâmica, mas maior a destruição valvar e mais complicações perivalvares. Um estudo randomizado com pacientes com poucas comorbidades encontrou redução de desfecho composto no grupo de cirurgia precoce.

Terapia empírica

1. Se o paciente se encontra em estado grave, é prudente iniciar antibiótico antes dos resultados das culturas (sepse avançada, disfunção valvular grave, complicações como abscessos perivalvulares, distúrbios da condução, eventos embólicos, outros).

   Endocardite aguda:

- Válvula nativa: vancomicina + gentamicina (com ou sem ceftriaxone):
  - Vancomicina: 15 mg/kg IV 12/12 h (máximo de 1 g 12/12 h), durante quatro a seis semanas (deve-se monitorizar os níveis séricos).
  - Gentamicina: 1 mg/kg/dose 8/8 h, durante duas semanas.
- Válvula protética precoce:
  - Vancomicina + cefepime + gentamicina.
  - Vancomicina: 15 mg/kg IV 12/12 h (máximo de 1 g 12/12 h), durante quatro a seis semanas (deve-se monitorizar os níveis séricos).
  - Cefepime: 2 g IV 12/12 h ou 8/8 h (se infecção muito grave).
  - Gentamicina: 1 mg/kg/dose 8/8 h, durante duas semanas.
- Válvula protética tardia:
  - Vancomicina + ceftriaxona + gentamicina.
  - Vancomicina: 15 mg/kg IV 12/12 h (máximo de 1 g 12/12 h), durante quatro a seis semanas (deve-se monitorizar os níveis séricos).
  - Ceftriaxona 1 g IV 12/12 h.
  - Gentamicina: 1 mg/kg/dose 8/8 h, durante duas semanas.

Se estafilococo: acrescente rifampicina: 300 a 450 mg VO 8/8 h, durante seis semanas.

2. Há vegetação no ecocardiograma, o paciente tem um quadro infeccioso estável e as várias hemoculturas colhidas são negativas (endocardite subaguda):

- Válvula nativa: ceftriaxone + gentamicina:
  - Ceftriaxone: 2 g IV, 1 x/dia, durante quatro a seis semanas.
  - Gentamicina: 1 mg/kg/dose 8/8 h, durante duas semanas.
- Válvula protética: ceftriaxone + gentamicina + vancomicina:
  - Ceftriaxone: 2 g IV, 1 x/dia, durante quatro a seis semanas.
  - Gentamicina: 1 mg/kg/dose 8/8 h, durante duas semanas.
  - Vancomicina: 15 mg/kg IV 12/12 h (máximo de 1 g 12/12 h), durante quatro a seis semanas (deve-se monitorizar os níveis séricos).

COMPLICAÇÕES

Cardíacas

As complicações cardíacas associadas à EI aumentam sua morbidade e mortalidade, e algumas delas são indicativas de tratamento cirúrgico. Insuficiência cardíaca (IC) em geral ocorre por dano valvular pela infecção, principalmente em valva aórtica, mas também pode ocorrer nos raros casos de infarto agudo do miocárdio causado por embolização de fragmentos das vegetações. IC causada por destruição valvular é a principal razão para intervenção cirúrgica. Infecções perivalvulares acometem até 15% das EI com valva nativa e até 60% das EI com valva protética. A valva mais acometida é a aórtica. Deve-se suspeitar de infecção perivalvular quando:

- O paciente persiste com febre inexplicada; ou
- O paciente desenvolve novo distúrbio de condução; ou
- No aparecimento de pericardite.

Nessa última circunstância, é mandatório o eco transesofágico (ETE), que tem sensibilidade de mais de 90% para o diagnóstico. Esses pacientes são de alto risco, podem evoluir com bloqueio avançado, fístulas e instabilidade da prótese. Considerar precocemente intervenção cirúrgica.

Outras complicações cardiológicas são: abscessos do miocárdio (que podem levar a bloqueios de ramo, fasciculares e atrioventriculares), pericardite e hemopericárdio (por ruptura de aneurisma micótico de seio de Valsalva).

TABELA 4 Indicações para cirurgia em pacientes com endocardite

Indicação	Classe	Nível
Emergência (em 24 horas)		
Endocardite aórtica ou mitral com insuficiência grave, obstrução ou fístula causando EAP ou choque cardiogênico	I	B
Urgente (1-2 dias)		
Endocardite aórtica ou mitral com insuficiência grave, obstrução ou fístula causando insuficiência cardíaca ou sinais ecocardiográficos de tolerância hemodinâmica ruim	I	B
Infecção local não controlada (abscesso, pseudoaneurisma, fístula e vegetação aumentando)	I	B
Culturas positivas apesar de antibiótico correto e controle de embolia séptica	I	B
Vegetações aórtica ou mitral > 1 cm e pelo menos 1 evento embólico apesar de antibioticoterapia adequada	IIa	B
Vegetação aórtica ou mitral > 1 cm associada a estenose valvar ou insuficiência valvar, e baixo risco operatório	I	B
Infecção de cabo ou loja de marca-passo	I	C
Vegetação aórtica ou mitral > 3 cm	IIa	C
Eletiva		
Infecção por fungo ou organismo multirresistente	I	B
Endocardite de prótese causada por estafilococos ou organismo HACEK	IIa	C
Dispositivo intracardíaco na presença de fungo, *S. aureus* ou em paciente que vai realizar cirurgia valvar por outra razão	IIa	C

EAP: edema agudo de pulmão.

TABELA 5 Terapia empírica para endocardite infecciosa

Princípio importante:
▪ Vários e vários pares de hemoculturas devem ser colhidos antes da prescrição do antibiótico
▪ Há duas possibilidades principais de terapia empírica: 1º O paciente se encontra grave e é prudente iniciar antibioticoterapia 2º Há vegetação no ecocardiograma, o paciente tem um quadro infeccioso estável e as várias hemoculturas colhidas são negativas

TABELA 6 Tratamento de endocardite infecciosa: *S. viridans*, *S. bovis* e outros estreptococos sensíveis a penicilina (MIC < 0,1 µg/mL)

Variáveis	Antibiótico(s) e dose(s)	Duração
Função renal normal e idade < 65 anos	Penicilina: 2 a 3 milhões U, IV de 4/4 h	4 semanas
Função renal alterada ou idade > 65 anos ou alergia à penicilina	Ceftriaxone: 2 g IV 1 x/dia	4 semanas
Alergia a penicilinas e cefalosporinas	Vancomicina: 15 mg/kg/dose IV de 12/12 h (máximo de 2 g/dia)	4 semanas
Válvula prostética	Penicilina: 3 milhões U, IV de 4/4 h + gentamicina: 1 mg/kg/dose IV de 8/8 h	6 semanas 2 semanas
Tratamento curto	Penicilina: 2 a 3 milhões U, IV de 4/4 h	2 semanas
Alternativa	Gentamicina: 1 mg/kg IV de 8/8 h OU netimicina: 4 a 5 mg/kg, IV 1 x/dia	2 semanas

TABELA 7 Tratamento da endocardite infecciosa: *S. viridans*, *S. bovis* e outros estreptococos moderadamente resistentes a penicilina (MIC 0,1 a 1 μg/mL)

Variáveis	Antibiótico(s) e dose(s)	Duração
1ª escolha	Penicilina: 4 milhões U, IV de 4/4 h + gentamicina: 1 mg/kg/dose IV de 8/8 h	4 a 6 semanas 2 semanas
Alternativa	Ceftriaxone: 2 g IV, 1 x/dia + gentamicina: 1 mg/kg/dose IV de 8/8 h	4 a 6 semanas 2 semanas
Alergia a penicilinas e cefalosporinas	Vancomicina: 15 mg/kg/dose IV de 12/12 h (máximo de 2 g/dia)	4 semanas

TABELA 8 Tratamento da endocardite infecciosa: *S. viridans*, *S. bovis* e outros estreptococos resistentes a penicilina (MIC 0,1-1 μg/mL)*

Variáveis	Antibiótico(s) e dose(s)	Duração
MIC penicilina < 8 μg/mL** e MIC gentamicina < 500 μg/mL	Penicilina: 4 milhões U, IV de 4/4 h + Gentamicina: 1 mg/kg/dose IV de 8/8 h	4 semanas 2 semanas
Alergia a penicilina e MIC gentamicina < 500 μg/mL	Vancomicina: 15 mg/kg/dose IV de 12/12 h (máximo de 2 g/dia) Gentamicina: 1 mg/kg/dose IV de 8/8 h	6 semanas 2 semanas
MIC penicilina > 8 μg/mL	Vancomicina: 15 mg/kg/dose IV de 12/12 h (máximo de 2 g/dia) + Gentamicina: 1 mg/kg/dose IV de 8/8 h	6 semanas 2 semanas
Outras cepas	Consultar infectologista	

* Consulta ao infectologista; se ocorrer falha terapêutica, considere troca precoce de válvula.
** Em pacientes com MIC penicilina < 0,125 μg/mL, considerar uso isolado de penicilina.

TABELA 9 Tratamento da endocardite infecciosa: enterococo

Variáveis	Antibiótico(s) e dose(s)	Duração
1ª escolha	Penicilina: 3-4 milhões U, IV de 4/4 h + Gentamicina: 1 mg/kg/dose de 8/8 h	4 a 6 semanas 4 a 6 semanas
Alternativa	Ampicilina: 2 g IV de 4/4 h + Gentamicina: 1 mg/kg/dose IV de 8/8 h	4 a 6 semanas 4 a 6 semanas
Alergia a penicilinas e cefalosporinas	Vancomicina: 15 mg/kg/dose IV de 12/12 h (máximo de 2 g/dia) + Gentamicina: 1 mg/kg/dose IV de 8/8 h	4 a 6 semanas 4 a 6 semanas

TABELA 10 Tratamento da endocardite infecciosa: estafilococo em válvula nativa

Variáveis	Antibiótico(s) e dose(s)	Duração
Sensível a oxacilina	Oxacilina: 2 g IV de 4/4 h	4 a 6 semanas*
Alergia a penicilinas ou germe resistente a oxacilina	Vancomicina: 15 mg/kg/dose IV de 12/12 h Daptomicina 6 mg/kg EV/dia	6 semanas

* No caso de usuários de drogas injetáveis, pode ser por tempo mais curto.

TABELA 11 Tratamento da endocardite infecciosa: estafilococo em válvula prostética

Variáveis	Antibiótico(s) e dose(s)	Duração
Sensível a oxacilina	Oxacilina: 2 g IV de 4/4 h + gentamicina: 1 mg/kg/dose de 8/8 h + rifamicina: 300 mg VO de 8/8 h	6 a 8 semanas 2 semanas 6 a 8 semanas
Alergia a penicilinas ou germe resistente a oxacilina	Vancomicina: 15 mg/kg/dose IV de 12/12 h (máximo de 2 g/dia) + Gentamicina: 1 mg/kg/dose IV de 8/8 h + Rifamicina: 300 mg VO de 8/8 h	6 semanas 2 semanas 6 semanas

TABELA 12 Tratamento da endocardite infecciosa: organismos do grupo HACEK

Variáveis	Antibiótico(s) e dose(s)	Duração
1ª escolha	Ceftriaxone: 2 g IV 1 x/dia	4 semanas
Alternativa	Ampicilina: 2 g IV de 4/4 h + gentamicina: 1 mg/kg/dose IV de 8/8 h	4 semanas 4 semanas

TABELA 13 Esquemas profiláticos para procedimentos dentários, orais, respiratórios ou esofágicos em adultos

Condição	Antibiótico	Posologia
Profilaxia em geral	Amoxicilina	2 g via oral 1 h antes do procedimento
Doente incapaz de utilizar medicação VO	Ampicilina OU ceftriaxone	2 g IM ou EV 30 minutos antes do procedimento 1 g IM ou EV
Alergia a penicilina† (opções)	1. Clindamicina 2. Cefalexina† 3. Azitromicina* 4. Claritromicina*	600 mg via oral 1 h antes do procedimento 2 g via oral 1 h antes do procedimento 500 mg via oral 1 h antes do procedimento 500 mg via oral 1 h antes do procedimento
Alergia a penicilina e incapacidade de utilizar medicação via oral	Clindamicina Cefazolina†	600 mg EV 30 minutos antes do procedimento 1 g IM ou EV 30 minutos antes do procedimento

† Cefalosporinas não devem ser usadas em indivíduos com reação de hipersensibilidade do tipo imediata (urticária, angioedema ou anafilaxia) a penicilinas.
* Opções de segunda linha.

Neurológicas

Ocorrem em até 15-30% dos doentes com EI, principalmente nos quadros causados por *S. aureus*. Pacientes com déficits motores, febre e doença valvar subjacente devem ter a EI como possível diagnóstico diferencial. A frequência dos fenômenos embólicos diminui drasticamente com a introdução do tratamento antibiótico. O risco de AVC é maior no diagnóstico e diminui rapidamente com instituição de antibioticoterapia.

Os aneurismas micóticos são causados por embolização séptica dos *vasa vasorum* arteriais e ocorrem principalmente nas ramificações arteriais. O quadro clínico é variável. Alguns podem se apresentar com cefaleia premonitória, enquanto para outros a manifestação inicial é o sangramento em SNC. TC de crânio é bastante sensível para detecção de sangue no liquor e a angiorressonância pode mostrar os aneurismas ainda não rotos ou em crescimento. Entretanto, o exame de escolha para detectar aneurismas micóticos é a angiografia cerebral.

AVC é um fator de risco independente para óbito pós-operatório em paciente com endocardite infecciosa. Por um lado, dados observacionais em pacientes sem dano neurológico extenso ou hemorragia intracraniana aparentam mostrar que o risco da cirurgia na primeira semana não é maior do que tardiamente. Por outro lado, pacientes com evento hemorrágico devem esperar quatro semanas para a cirurgia.

Complicações embólicas e abscesso esplênico

Embolização sistêmica é a complicação mais frequente da EI e geralmente envolve baço, fígado, rins, artérias ilíacas e mesentéricas. Abscesso esplênico pode ser causa de febre prolongada e causar irritação diafragmática. TC e ressonância de abdome são os exames de escolha para o diagnóstico de lesões esplênicas.

Febre persistente

A febre associada com a EI frequentemente se resolve em cinco a sete dias após o início do tratamento antimicrobiano e desaparece em 90% dos pacientes até o 14° dia de tratamento. As causas de febre persistente são bastante variáveis e incluem:

- Abscessos perivalvulares.
- Abscesso miocárdico.
- Infecção metastática: abscesso esplênico, renal, SNC, músculos, articulações etc.
- Hipersensibilidade a drogas.
- Infecções nosocomiais (urinária, relacionada ao cateter, flebite, pneumonia).

Complicações renais e reumatológicas

Doença renal é descrita em até 30% dos pacientes com endocardite e é associada com piora prognóstica. A doença renal pode ocorrer por:

- Glomerulonefrite por vasculite ou imunocomplexos.
- Infarto renal.
- Alterações hemodinâmicas.
- Toxicidade pelos antibióticos.
- Procedimentos com contraste.

A maioria dessas complicações é reversível com o tratamento, embora alguns pacientes necessitem de diálise.

Artrite periférica é descrita em 19% dos pacientes, e espondilodiscite em 3-15% dos casos, sendo mais frequente na infecção por estreptococos. Nesses casos, pode ser necessário prolongar a antibioticoterapia. Artralgias ocorrem em 10% e mialgias em 12 a 15% dos pacientes.

PROFILAXIA

Endocardite geralmente ocorre em indivíduos com lesões cardíacas estruturais que desenvolvem bacteremia por organismos propensos a causar endocardite. Bacteremia pode ocorrer espontaneamente durante atividades cotidianas, como escovar os dentes, ou pode ser complicação de uma infecção focal (infecção urinária, pneumonia ou celulite), e o risco cumulativo dessas atividades diárias é maior que o de procedimentos de alto risco.

Os novos consensos da American Heart Association e da European Society of Cardiology, publicados respectivamente em 2007 e 2009, restringiram significativamente as indicações de profilaxia. Ela passou a ser restrita aos pacientes com alto risco de desenvolver endocardite, em procedimentos de alto risco.

Os procedimentos para os quais existe indicação incluem manipulação gengival ou região apical em dentes ou com perfuração de mucosa. A profilaxia não é mais indicada em outros procedimentos dentários, gastrointestinais ou urológicos. São consideradas indicações de profilaxia:

- Classe IIA: considerar profilaxia em pacientes de alto risco que serão submetidos a procedimentos dentários que envolvam manipulação gengival ou da região periapical ou com perfuração de mucosa oral em paciente de alto risco.

São considerados de alto risco:

- Pacientes com valva cardíaca prostética ou material prostético usado para reparo de valva.
- Pacientes com antecedente de endocardite infecciosa prévia.
- Pacientes com cardiopatia congênita cianogênica não submetidos a reparo cirúrgico.
- Pacientes com cardiopatia congênita reparada com material prostético.
- Pacientes submetidos a transplante cardíaco com regurgitação valvar devido a anormalidade valvar estrutural.

Portanto, nessas novas recomendações podemos perceber que não existem mais indicações classe I para profilaxia de endocardite. Os regimes recomendados estão resumidos na Tabela 13. A profilaxia pode ainda ser considerada em pacientes de alto risco que serão submetidos a biópsia ou incisão de mucosa respiratória, não sendo recomendada em pacientes submetidos a broncoscopia. A antibioticoterapia sugerida é a mesma que para procedimentos dentários. Caso haja suspeita de infecção por *S. aureus*, considerar penicilina ou cefalosporina com atividade contra *S. aureus* ou vancomicina em dose única. Em carreadores nasais de *S. aureus*, considerar o tratamento antibiótico antes de cirurgia cardíaca, e sendo estes pacientes portadores de quadro infeccioso, devem ser tratados antes de cirurgias cardíacas eletivas.

CONSIDERAÇÕES ESPECIAIS

- Pacientes que já estão em uso de antibiótico por outros motivos: como pode haver a colonização das mucosas por microrganismos resistentes, a AHA recomenda a troca da classe antibiótica ou a espera por nove a quatorze dias para o restabelecimento da flora normal.
- Procedimentos em tecidos infectados: incisão e drenagem de tecidos infectados causam bacteremia. Em pacientes com alto risco de endocardite é prudente administrar antibiótico profilático, e este deve ser direcionado para o patógeno mais provável. Para celulite, osteomielite e artrite séptica, uma penicilina antiestafilocócica, cefalosporina de primeira geração ou clindamicina são boas opções. Para aqueles com infecção sabidamente por estafilococos resistentes a oxacilina, a vancomicina é a droga de escolha.

- Pacientes que recebem anticoagulantes: não utilizar medicações IM.
- Pacientes que serão submetidos a cirurgia cardíaca: a condição dentária deles deve ser avaliada e o tratamento indicado deve ser feito antes da cirurgia, sempre que possível. Pacientes que têm condições cardíacas que predispõem a EI ou que irão realizar troca valvar ou colocação de materiais intracardíacos têm indicação de profilaxia. Inúmeros organismos podem causar EI nessas condições e nenhum antibiótico é capaz de cobrir todas as opções; dessa forma, a profilaxia deve ser voltada especialmente para estafilococos e deve ser de curta duração.
- No Reino Unido, a profilaxia antibiótica contra EI já não é recomendada em nenhuma circunstância. Até o momento, os estudos não indicam nenhum aumento significativo na incidência de EI devido a *S. viridans*, desde as revisões das diretrizes restringindo a profilaxia antibiótica.
- Dispositivos intracardíacos incluem: marca-passos definitivos, desfibriladores implantáveis, ressincronizadores cardíacos e dispositivos de oclusão de apêndice atrial esquerdo. A incidência de infecção de dispositivos nos Estados Unidos é de 1-10 a cada 1.000 dispositivos/ano. A infecção pode envolver isoladamente ou em conjunto o gerador e sua loja, os cabos do marca-passo e superfícies endocárdicas (valvar ou não valvar). As infecções de loja são caracterizadas por hiperemia, eritema, dor, calor e eventualmente secreção purulenta. Pode haver erosão da pele que sobrepõe a loja. Infecções de cabo são caracterizadas por sintomas sistêmicos: febre, bacteremia e coexistência com infecção de loja. EI pode se originar de uma infecção de loja por contiguidade ou por via hematogênica.

São fatores de risco para infecção de dispositivo relacionado ao paciente uso de corticoide, diabetes melito, doença renal avançada, infecção de dispositivo prévio, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), malignidade e insuficiência cardíaca. Fatores de risco relacionados ao procedimento são hematoma pós-operatório, reintervenção ou revisão, procedimento longo e implante de dois cabos ou mais.

ETE tem melhor especificidade do que ETT para detectar vegetações. Trombos estéreis não são incomuns e são indistinguíveis de vegetações. Pode haver papel de FDG-PET/CT nesses casos.

A confirmação de infecção de CDI em geral exige remoção completa do dispositivo, pois a antibioticoterapia isolada não resolve a infecção.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Cahill TJ, Baddour LM, Habib G, Hoen B, Salaun E, Pettersson GB, et al. Challenges in infective endocarditis. J Am Coll Cardiol. 2017;69(3):325-44.
2. Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. Lancet. 2016;387(10021):882-93.
3. Chirillo F, Scotton P, Rocco F, Rigoli R, Borsatto F, Pedrocco A, et al. Impact of a multidisciplinary management strategy on the outcome of patients with native valve infective endocarditis. The American Journal of Cardiology. 2013;112(8):1171-6.
4. Chu VH, Park LP, Athan E, Delahaye F, Freiberger T, Lamas C, et al. Association between surgical indications, operative risk, and clinical outcome in infective endocarditis: a prospective study from the International Collaboration on Endocarditis. Circulation. 2015;131(2):131-40.
5. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. Eur Heart J. 2009;30(19):2369-413.
6. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). Eur Heart J. 2015;36(44):3075-128.
7. Kang DH, Kim YJ, Kim SH, Sun BJ, Kim DH, Yun SC, et al. Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. N Engl J Med. 2012;366(26):2466-73.
8. Lamas CC, Eykyn SJ. Suggested modifications to the Duke criteria for the clinical diagnosis of native valve and prosthetic valve endocarditis: analysis of 118 pathologically proven cases. Clin Infect Dis. 1997;25(3):713-9.
9. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miro JM, Fowler VG, Jr., Bayer AS, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. Arch Intern Med. 2009;169(5):463-73.
10. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2017;135(25):e1159-e95.

11. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014;129(23):e521-643.
12. Schauer SG, Pfaff JA, Cuenca PJ. Emergency department management of acute infective endocarditis. Emerg Med Pract. 2014;16(11):1-17; quiz 8.
13. Sexton DJ. Antimicrobial prophylaxis for bacterial endocarditis. In: Post TW, editor. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc.; 2018.
14. Sexton DJ. Antimicrobial therapy of native valve endocarditis. In: Post TW, editor. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc.; 2018.
15. Sexton DJ. Clinical manifestations and diagnosis of endocarditis. In: Post TW, editor. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc.; 2018.
16. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. Circulation. 2007;116(15):1736-54.

44

Trombose venosa profunda

Rodrigo Antonio Brandão Neto

Pontos importantes

- A trombose venosa profunda (TVP) e o tromboembolismo pulmonar (TEP) fazem parte do espectro da mesma doença, o tromboembolismo venoso.
- A TVP pode ser dividida em distal ou proximal, e o prognóstico da TVP proximal é pior. No entanto, de forma geral, o prognóstico da TVP tratada é excelente, com probabilidade de embolia pulmonar fatal menor do que 0,5% e não fatal menor do que 3,8%.
- Entre os principais fatores de risco para TVP, incluem-se: neoplasia, idade, imobilização, cirurgia recente e acidente vascular prévio.
- O diagnóstico clínico de TVP é auxiliado por escores de probabilidade diagnóstica, como o escore de Wells.
- O D-dímero pode auxiliar a afastar o diagnóstico de TVP em pacientes com baixa probabilidade clínica.
- A ultrassonografia com compressão venosa é o exame de escolha para o diagnóstico de TVP.
- O tratamento de escolha para a TVP é realizado com heparina de baixo peso molecular, idealmente uma vez ao dia. O fondaparinux é uma opção para pacientes alérgicos à heparina ou para plaquetopenia induzida pela heparina, embora neste último caso os inibidores diretos da trombina sejam a melhor opção.
- Os anticoagulantes orais devem ser iniciados concomitantemente à heparina. Além dos varfarínicos, opções recentes incluem a dabigatrana e a rivaroxabana.
- Os trombolíticos têm indicação limitada, mas podem ser considerados em casos com *flegmasia cerúlea dolens* e tromboses extensas muito sintomáticas para evitar síndrome pós-trombótica.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

A trombose venosa profunda (TVP) e o tromboembolismo pulmonar (TEP) fazem parte do espectro da mesma doença, o tromboembolismo venoso (TEV).

Em um terço dos pacientes a apresentação inicial é na forma de TEP e em dois terços na forma de TVP.

O prognóstico da TVP tratada é excelente, com probabilidade de TEP fatal de 0,4% e TEP não fatal de 3,8%.

A TVP ocorre principalmente em membros inferiores, e nesse caso pode ser dividida em duas categorias:

- TVP distal: acomete vasos distais às veias poplíteas.
- TVP proximal: acomete veias poplíteas, femoral ou ilíacas.

A TVP proximal apresenta maior importância devido ao risco aumentado de TEP quando comparada à TVP distal.

A idade é o maior fator de risco para trombose, que é rara em pacientes jovens (1/100.000 pacientes/ano). Já a incidência de TVP em adultos com mais de 45 anos é de aproximadamente 1,92/1.000 pacientes/ano. Mais da metade dos episódios ocorre com algum fator secundário que inclui: neoplasia (48%), internação hospitalar (52%), procedimento cirúrgico (42%) e trauma (6%).

O estudo MEDENOX avaliou o risco para TVP em pacientes não cirúrgicos e encontrou os seguintes fatores de risco associados: doença infecciosa aguda, idade maior do que 75 anos, neoplasia maligna e episódio prévio de doença tromboembólica.

Episódios de TVP podem ocorrer em até 50% dos procedimentos cirúrgicos na ausência de profilaxia. Os procedimentos cirúrgicos de maior risco são neurocirurgias e cirurgias ortopédicas, principalmente cirurgias de quadril e de joelho. Apesar da profilaxia, 1 a 3% dos pacientes com cirurgias de quadril e joelho vão apresentar trombose. Internação hospitalar, por sua vez, aumenta em 8 vezes o risco de TVP, e antecedente de TVP prévia é associado com aumento de seis vezes no risco de recorrência do evento.

Outros fatores incluem imobilização, viagens aéreas prolongadas (duração > 6 horas), neoplasia maligna, uso de anticoncepcionais orais ou terapia de reposição hormonal, gestação e puerpério, presença de trombofilias, insuficiência cardíaca ou respiratória e acidente vascular cerebral.

As diretrizes brasileiras de TVP, por sua vez, consideram como fatores de risco: história prévia de trombose venosa profunda e/ou embolia pulmonar; câncer; paralisia, paresia, ou imobilização recente do membro inferior; confinamento recente no leito por mais de três dias ou grande cirurgia nas últimas quatro semanas. A Tabela 1 sumariza os principais fatores de risco de TVP.

TABELA 1 Fatores de risco para trombose venosa profunda (TVP)

Fatores hereditários	Fatores adquiridos
▪ Deficiência de antitrombina ▪ Deficiência de proteína C ou proteína S ▪ Resistência a ativação da proteína C com ou sem fator V de Leyden ▪ Mutação do gene de protrombina ▪ Disfibrinigenemia ▪ Deficiência de plasminogênio	▪ Imobilidade ▪ Idade avançada ▪ Cateter venoso central (TVP de membro superior) ▪ Condição médica aguda (principalmente infecção) ▪ Grandes cirurgias ▪ Trauma ▪ Uso de heparina ▪ Uso de anticoncepcionais ou reposição hormonal ▪ Policitemia vera ▪ Gestação e puerpério imediato ▪ Síndrome de anticorpos antifosfolípides ▪ Trauma medular ▪ Quimioterapia ▪ Obesidade ▪ Imobilizações ▪ Neoplasia maligna
Fatores de associação provável	
▪ Aumento de lipoproteína A ▪ Baixos níveis de inibidor de fator tecidual ▪ Níveis aumentados de homocisteína ▪ Níveis aumentados de fibrinogênio ▪ Níveis aumentados de inibidor de fibrinólise mediado por trombina	

ACHADOS CLÍNICOS

O diagnóstico deve ser suspeitado em qualquer paciente com dor ou edema em membros inferiores, principalmente se unilateral e assimétrico. O edema é geralmente depressível na TVP. Quando a diferença de diâmetro entre as duas panturrilhas é maior do que 3 cm, a probabilidade de TVP aumenta significativamente (a mensuração deve ser realizada 10 cm abaixo da tuberosidade tibial).

A presença de fatores precipitantes potenciais deve ser questionada. Em mulheres, por exemplo, o uso de anticoncepcionais orais, terapia de reposição hormonal e antecedentes obstétricos (devido à possibilidade de síndrome de anticorpos antifosfolípides).

A dor à palpação da musculatura da panturrilha é sugestiva, mas não patognomônica. Eventualmente a dor pode se estender para a região da coxa ou se localizar ao longo da distribuição do sistema venoso profundo. Achados como eritema, calor local e sinal de Homans (dor à dorsiflexão do pé) têm pouco valor diagnóstico. A dilatação de veias superficiais não varicosas também pode ocorrer em pacientes com TVP.

O número de pacientes que têm apresentação clínica compatível com TVP nos serviços de emergência é elevado, mas apenas um em cada cinco pacientes tem confirmação do diagnóstico. Uma metanálise demonstrou que o único achado de valor preditivo para diagnóstico de TVP foi a diferença de diâmetro entre os dois membros na região das panturrilhas. Como os achados clínicos isoladamente apresentam desempenho insatisfatório para o diagnóstico de TVP, o uso de critérios específicos é um grande auxílio. Dentre esses critérios, o de Wells para TVP (Tabela 2) é o de melhor validação. Em pacientes com TVP distal seu desempenho pode não ser apropriado, e em grupos específicos de populações, como usuários de drogas injetáveis, o instrumento carece de validação.

Cerca de 10% dos pacientes com TVP apresentam trombose de membros superiores. O aparecimento de TVP de membros superiores está particularmente associado com presença de cateteres ou marca-passo transvenoso. Comparativamente à TVP de membros inferiores, esses pacientes apresentam menor risco de desenvolvimento de TEP e de recorrência de TVP. Os sintomas incluem desconforto, parestesia, dor e fraqueza no membro afetado. Edema local e aparecimento de colaterais

TABELA 2 Critérios de Wells para trombose venosa profunda

Achado clínico	Pontuação
Neoplasia ativa	1
Paresia ou imobilização de extremidades	1
Restrito ao leito por mais de 3 dias ou grande cirurgia há menos de 4 semanas	1
Hipersensibilidade em trajeto venoso	1
Edema assimétrico de todo membro inferior	1
Diâmetro na região das panturrilhas 3 cm maior em um membro quando comparado ao outro	1
Edema depressível confinado ao membro sintomático	1
Veias superficiais colaterais (não varicosas)	1
Diagnóstico alternativo mais provável	-2
0 ponto: baixa probabilidade. 1-2 pontos: probabilidade intermediária. 3 ou mais pontos: alta probabilidade.	

venosas são achados diagnósticos. O edema de membros superiores apresenta número bem reduzido de diagnósticos diferenciais; portanto, esses têm maior probabilidade de TVP. Ainda existe indicação de anticoagular esses pacientes.

A mais temível complicação da TVP é a *flegmasia cerulea dolens*, que ocorre em tromboses ileofemorais extensas e apresenta grande morbimortalidade. Sinais e sintomas sugestivos de seu diagnóstico incluem dor intensa, edema significativo, cianose, gangrena venosa, e pode evoluir com síndrome compartimental e comprometimento arterial, frequentemente acompanhado de colapso hemodinâmico e choque. Essa condição deve ser prontamente reconhecida, devido ao alto risco de perda do membro e morte. Outras complicações incluem TEP fatal e não fatal, que são incomuns com o tratamento. Durante o tratamento é possível ocorrerem sangramentos e plaquetopenia induzida pelo uso da heparina.

EXAMES COMPLEMENTARES

D-dímeros

Os D-dímeros são produzidos quando a enzima plasmina inicia o processo de degradação de um coágulo de fibrina. Apresentam alta sensibilidade e baixa especificidade para o diagnóstico de TVP. Uma metanálise demonstrou que a incidência de TVP em 3 meses em pacientes com probabilidade baixa a moderada associada com D-dímero negativo é de 0,4%. Existem diferentes métodos para mensuração dos D-dímeros:

- Aglutinação pelo látex: realizado à beira do leito, com sensibilidade inadequada para uso nas emergências;
- SimpliRED: realizado à beiro do leito, é um teste de aglutinação qualitativo com hemácias. Resultado negativo em paciente com baixa probabilidade pré-teste tem alto valor preditivo negativo para excluir TVP.
- ELISA: teste recomendado para uso no departamento de emergência com alto valor preditivo negativo. Apresenta sensibilidade > 95% e especificidade de 35-45%.

Deve-se acrescentar que, devido à baixa especificidade dos D-dímeros, seu uso exclusivo não é capaz de diagnosticar TVP, e outros exames são necessários para a confirmação do diagnóstico. Situações em que a especificidade do D-dímero é muito baixa (até menor que 10%) e, portanto, raramente são úteis: pacientes internados, pós-operatório, idosos (> 75 anos), evento trombótico ou sangramento recentes. Deve-se lembrar que o D-dímero pode estar aumentado em outras situações que não TVP (Tabela 3).

TABELA 3 Causas de elevação dos níveis de D-dímero

Hematomas subcutâneos	Neoplasias
Feridas cirúrgicas	Isquemia coronariana
Necrose cutânea	Insuficiência renal
Queimaduras	Insuficiência hepática
Efusões pleurais	Eclâmpsia
Ascite	Cirurgia
Embolia pulmonar	Trombose mesentérica
Síndromes aórticas	

Os valores de D-dímero aumentam com a idade, e um estudo demonstrou melhor performance do exame com *cutoffs* adaptados ao invés do usual corte de 500 μg/mL. Assim, o valor normal do D-dímero em pacientes acima de 50 anos deve ser: idade em anos × 10 μg/mL. Valores abaixo desses descartam TVP em pacientes com baixa probabilidade clínica.

USG Doppler

A ultrassonografia com doppler é o exame não invasivo de escolha para o diagnóstico de TVP. Deve ser realizada em todos os pacientes com alta pro-

babilidade clínica do diagnóstico e em pacientes com baixa ou moderada probabilidade associada ao D-dímero positivo. A sensibilidade é de 94% para TVP proximal, 63% para TVP distal e especificidade de 94%. O principal critério ultrassonográfico para diagnóstico de TVP é o teste de compressão. Nesse caso, com o transdutor vascular se localizam as veias femorais comum, superficial e poplítea e realiza-se leve compressão venosa. Se houver compressão completa se exclui TVP, caso não haja compressão o exame é considerado positivo para presença de trombo. Estudos prospectivos demonstram que a sensibilidade e a especificidade para ausência de compressibilidade ao Doppler são superiores a 95% em pacientes com TVP proximal. Deve-se acrescentar que 1 a 2% dos pacientes com Doppler negativo têm trombose distal que em 5 a 8 dias pode se estender para a região proximal; assim, em pacientes em que a suspeita persiste, é recomendado repetir o Doppler em 1 semana, indicar flebografia (raramente necessária) ou angiorressonância venosa.

Pletismografia

A pletismografia é um exame não invasivo, em que o paciente deve permanecer deitado enquanto um *cuff* é insuflado e após desinsuflado rapidamente. A alteração da impedância nos próximos 3 segundos pode mensurar se existe obstrução ao fluxo venoso. A sensibilidade e a especificidade para TVP proximal são acima de 90% e podem substituir o Doppler.

Angiorressonância venosa

A acurácia é comparável à da venografia, e em certas situações, como fratura de acetábulo, pode ser superior, com sensibilidade de 100% e especificidade de 96%. O exame implica em maiores custos, mas pode ser substituto da ultrassonografia com Doppler venoso.

Angiotomografia venosa

O uso ainda é considerado experimental, mas alguns estudos sugerem performance similar à do Doppler.

Venografia

Trata-se de uma técnica invasiva e limitada a casos selecionados. É considerada o exame padrão-ouro para o diagnóstico de TVP. Em um estudo com 160 pacientes com venografia negativa, apenas 1,3% desenvolveram TVP em um período de 6 meses. Apesar destes resultados, não deve ser realizada como exame inicial para o diagnóstico devido ao desconforto e à dificuldade técnica.

Abordagem sugerida

Todos os pacientes devem realizar uma estimativa de probabilidade de TVP na avaliação inicial.

- Probabilidade baixa ou moderada: realizar D-dímero de alta sensibilidade. Se negativo, encerrar investigação. Se positivo, realizar ultrassonografia com Doppler. Em pacientes portadores de condições prévias que elevem D-dímero (Tabela 3), procede-se com a ultrassonografia sem dosar D-dímero.
- Probabilidade alta: realizar ultrassonografia com Doppler.

A Figura 1 resume a abordagem diagnóstica em pacientes com TVP.

Rastreamento de trombofilias

É recomendado o rastreamento de trombofilias e o referenciamento de pacientes para o especialista nas seguintes situações:

- TVP idiopática em pacientes com menos de 50 anos de idade.
- História familiar de TVP (parentes de primeiro grau).
- Mulheres com história familiar de TVP nas seguintes situações: gestantes ou que pretendem engravidar, antes do início do uso de anticoncepcional oral ou antes do início de terapia de reposição hormonal.
- TVP recorrente.
- TVP em locais inusitados como veias portais, mesentéricas e hepáticas.
- Complicações com varfarina, como necrose cutânea sugestiva de deficiência de proteína C ou de proteína S.

A maioria das trombofilias só pode ser investigada meses após o episódio agudo. Os exames subsidiários da investigação não serão discutidos neste capítulo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Apenas a minoria dos pacientes investigados para TVP em membros inferiores confirma o diagnóstico. A Tabela 4 cita os principais diagnósticos diferenciais de TVP de membros inferiores.

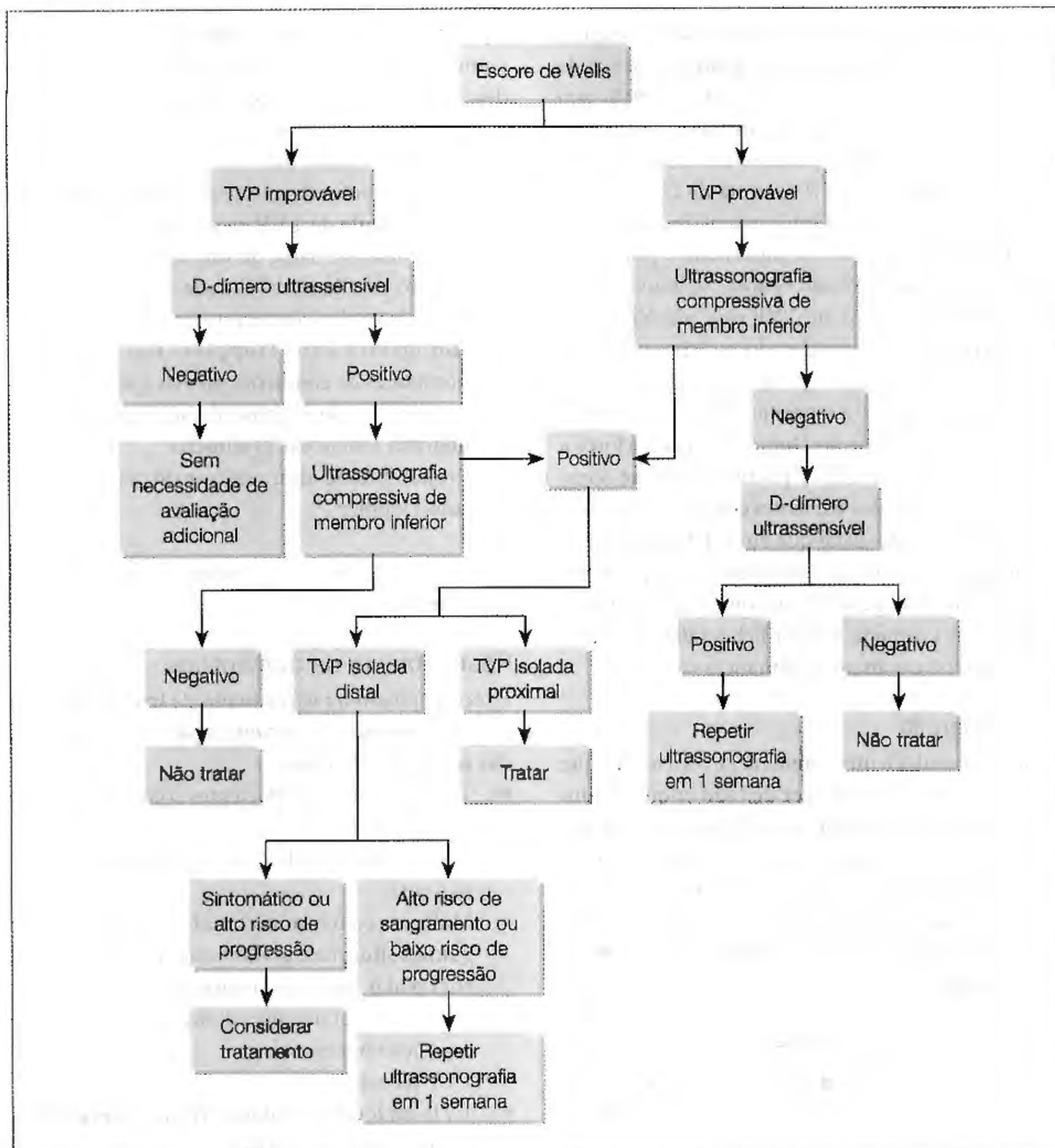


FIGURA 1 Trombose venosa profunda (TVP).

TRATAMENTO

Os objetivos do tratamento são prevenir a extensão do trombo, prevenir a ocorrência de TEP e impedir a recorrência da TVP. A maioria dos casos pode ser tratada seguramente em ambiente ambulatorial, desde que respeitadas as seguintes condições:

- Paciente estável com sinais vitais normais.
- Ausência de alto risco de sangramento.
- Ausência de insuficiência renal grave.
- Capacidade de administrar a medicação e possibilidade de monitorização posterior.

O American College of Chest Physicians recomenda que, em caso de forte suspeita clínica de TVP, a anticoagulação deve ser iniciada enquanto se aguarda a confirmação diagnóstica, mas a evidência para essa conduta é pobre. A anticoagulação pode ser dividida em 2 fases.

Fase inicial (primeiros 10 dias)

As opções para o tratamento anticoagulante inicial incluem heparina de baixo peso molecular, heparina não fracionada, fondaparinux subcutâneo e

TABELA 4 Principais diagnósticos diferenciais de trombose venosa profunda (TVP) de membros inferiores

Diagnóstico	Porcentagem encontrada	Características	Considerações
Insuficiência venosa periférica	7%	Secundária a hipertensão venosa periférica por refluxo ou por obesidade	Diagnóstico clínico e ultrassonográfico de sinais de insuficiência venosa periférica
Tromboflebite superficial	5-10%	Cordão varicoso hipersensível e doloroso, às vezes com hiperemia	Raramente associada a TVP
Espasmo muscular após trauma local	40%	Dor associada a mobilização sugestiva de problema ortopédico, história de trauma em membro inferior	Considerar exames radiológicos apropriados para condições ortopédicas
Paresia de membro com edema local	9%	História de paresia ou plegia de membro	Complicação comum, na maioria dos casos sem TVP associada
Cisto de Baker	5%	Dor frequentemente localizada em região poplítea de membro inferior	Diagnosticável por ultrassonografia
Celulite	3%	Eritema e calor local	Tratamento com antibiótico
Linfedema	7%	Edema crônico e não agudo na maioria dos casos, edema principalmente em dedos e distal	Pode ser unilateral ou bilateral

inibidores do fator Xa por via oral, como a rivaroxabana e a apixabana. A dabigatrana não é recomendada como terapia inicial isolada por falta de evidência na literatura. A varfarina também não pode ser utilizada como anticoagulação inicial isoladamente devido ao atraso de seu efeito anticoagulante. Recomendamos o uso da heparina de baixo peso molecular devido à facilidade de aplicação e de monitorização, além de melhores resultados quando comparada à heparina convencional.

- Heparina de baixo peso molecular (HBPM) associada a varfarina: uso por pelo menos 5 dias de HBPM, com início da varfarina oral conjuntamente no primeiro dia. Descontinuar a HBPM após INR entre 2 e 3 por dois dias consecutivos.
- HBPM associada a dabigatrana: uso por 5 a 10 dias de HBPM.
- Monoterapia com rivaroxabana ou apixabana: opção validada pela literatura. Vantagem de não utilizar medicações parenterais.

Medicações orais:

- Varfarina sódica (antagonista da vitamina K): dose inicial de 5 mg via oral em jejum 1 x/dia. A dose deve ser ajustada para manter o INR entre 2,0 e 3,0.
- Dabigatrana (inibidor direto da trombina): dose de 150 mg via oral de 12/12 horas. Apresenta perfil de segurança e eficácia similar à da varfarina, com a vantagem de não necessitar de coleta de sangue para monitorização de INR.
- Rivaroxabana (inibidor do fator Xa): dose inicial de 15 mg 2 x/dia por 3 semanas e depois dose de 20 mg 1 x/dia.

Medicações parenterais:

- Heparina não fracionada (HNF): a resposta anticoagulante da heparina não fracionada apresenta grandes variações entre pacientes. Por esse motivo, a resposta deve ser monitorizada pelo TTPA. As recomendações para tratamento hospitalar das diretrizes brasileiras sugerem: dose de ataque de 80 UI/kg endovenosa (alternativa: dose única de 5.000 U), seguida por infusão contínua com dose inicial de 18 UI/kg/h e ajuste da dose pelo TTPA com objetivo de atingir valores de relação de 1,5-2,5. Deve-se verificar o número de plaquetas no terceiro e no quinto dia devido ao risco de plaquetopenia autoimune pela heparina. O TTPA deve ser verificado inicialmente a cada 6 horas e depois diariamente. A heparina não fracionada é a primeira escolha para o paciente em diálise ou com doença renal crônica avançada (ClCr < 15 mL/min).
- Heparina não fracionada "concentrada": um estudo canadense com 708 pacientes demonstrou não inferioridade de HNF subcutânea em relação a HBPM. O protocolo para o tratamento é: HNF 25.000 U/mL, dose inicial: 333 U/kg peso SC seguida por manutenção de 250 U/kg peso SC 12/12 h. Não há necessidade de con-

trole de coagulograma. As incidências de plaquetopenia, sangramento ou recorrência de TVP e TEP foram semelhantes. Vale ressaltar que o estudo excluiu pacientes com creatinina > 2,3 mg/dL.

- Heparina de baixo peso molecular: atua como inibidor do fator Xa. As doses são:
  - Enoxaparina SC 1,5 mg/kg de peso 1 x/dia.
  - Dalteparina 200 UI/kg de peso 1 x/dia (medicação mais validada em pacientes com neoplasia).
  - Nadroparina 171 UI/kg de peso 1 x/dia (evitar em pacientes com > 100 kg).
  - Tinzaparina 175 UI/kg de peso 1 x/dia (evitar em pacientes com > 70 anos de idade).

A preferência é prescrever HBPM 1 x/dia. A prescrição de 12/12 horas aumenta uma injeção ao dia e ano e não apresenta maior eficácia. Deve-se lembrar que a segurança da HBPM se aplica a indivíduos com função renal normal e peso entre 40 e 120 kg (considerar alternativas em pacientes fora dessa faixa de peso). A medicação pode ser prescrita em disfunção renal, mas, nesse caso, a monitorização com dosagem sérica de heparina ou com inibição antifator-Xa é obrigatória. Deve-se acrescentar ainda que, em TVP secundária a neoplasia, a HBPM é uma melhor opção a longo prazo do que os anticoagulantes orais.

- Fondaparinux: é um pentassacarídeo sintético com ação inibidora direta do fator Xa, também usado por via subcutânea, 1 x/dia e sem necessidade de monitorização, embora não deva ser utilizado em pacientes com *clearance* de creatinina menor do que 30 mL/min. É uma medicação relativamente nova, segura, prática, mas de alto custo e pouco disponível no Brasil. Uma boa opção para pacientes alérgicos a ou com plaquetopenia induzida por heparina, embora a melhor opção nesta última situação sejam os inibidores diretos da trombina. As doses são: peso menor que 50 kg: 5 mg SC 1 x/dia; peso 50-100 kg: 7,5 mg SC 1 x/dia; peso maior que 100 kg: 10 mg SC 1 x/dia.
- Inibidores da trombina: a lepirudina e a bivalirudina são inibidores diretos da trombina. São opções para pacientes que desenvolveram plaquetopenia induzida pela heparina. Apenas a bivalirudina está sendo produzida comercialmente e a sua dose é de 0,15 mg/kg/hora monitorizada com TTPA entre 1,5 e 2,5 vezes o controle. Doses de 0,14 mg/kg/hora são indicadas em disfunção hepática e de 0,03-0,05 mg/kg/hora se disfunção hepática e renal combinadas.

Segunda fase (10 dias a 3 ou mais meses)

As opções incluem medicações por via oral, como os antagonistas da vitamina K (varfarina), os inibidores diretos do fator Xa (rivaroxabana, apixabana ou endoxabana) e os inibidores da trombina (dabigatrana). Opções por via subcutânea incluem a HBPM e o fondaparinux. Idealmente devem ser utilizados os inibidores diretos do fator Xa e os inibidores da trombina, mas infelizmente a varfarina ainda é a medicação mais utilizada. Em pacientes com neoplasias, a HBPM é a medicação de escolha. A Tabela 5 sumariza as medicações utilizadas por via oral para tratamento da TVP.

Tempo de tratamento

O tempo recomendado de tratamento com anticoagulação é o seguinte:

- Para pacientes com TVP causada por cirurgia ou fator de risco transitório, o tempo recomendado de tratamento é de 3 meses.
- Para pacientes sem fator precipitante de TVP, o tempo mínimo de tratamento é de 3 meses. As diretrizes recomendam 3 meses para pacientes com alto risco de sangramento e períodos maiores para pacientes com risco baixo ou moderado de sangramento (Tabela 6). Recomenda-se uso de aspirina após a interrupção da anticoagulação.
- Para pacientes com episódio recorrente de TEV, é recomendada anticoagulação por período estendido em casos de risco baixo e moderado de sangramento e 3 meses em caso de alto risco.
- Para pacientes com neoplasia maligna ativa, o período recomendado de tratamento é de mais de 3 meses, independentemente do risco de sangramento.
- Em pacientes com TVP distal e poucos sintomas, pode-se seriar imagens por 2 semanas e, caso não ocorra extensão da TVP, não iniciar anticoagulação. Em caso de sintomas severos ou fatores de risco para extensão, deve-se iniciar a anticoagulação.

TABELA 5 Anticoagulação oral na trombose venosa profunda (TVP)

Medicamento	Comentários
Varfarina	Maior disponibilidade e menor custo Dose: 5 mg VO em jejum 1 x/dia Iniciar junto com a heparina ou o fondaparinux; suspender o anticoagulante parenteral quando INR entre 2 e 3 dias consecutivos
Dabigatrana	Alternativa à varfarina, com a vantagem de não necessitar de ajuste de dose com exames de sangue Dose: 150 mg VO de 12/12 horas Reduzir a dose para a metade se *clearance* de creatinina entre 15 e 30 mL/min; contraindicado se < 15 mL/min Iniciar após um mínimo de 5 a 7 dias de heparina ou fondaparinux Metanálise de dezembro de 2013 mostra uma redução de 30% na incidência de sangramento comparada com a varfarina
Edoxabana	Alternativa à varfarina, com a vantagem de não necessitar de ajuste de dose com exames de sangue Dose: 60 mg VO 1 x/dia Reduzir a dose para a metade se *clearance* de creatinina entre 30 e 50 mL/min; contraindicado se < 30 mL/min Iniciar após um mínimo de 5 a 7 dias de heparina ou fondaparinux
Rivaroxabana	Pode ser usada como monoterapia, sem a necessidade de anticoagulantes parenterais Não necessita de ajuste de dose com exames de sangue Dose: 15 mg VO 12/12 horas por 3 semanas; após, a dose é de 20 mg VO 1 x/dia Não indicar se *clearance* de creatinina < 30 mL/min Menor incidência de sangramento grave
Apixabana	Pode ser usada como monoterapia, sem a necessidade de anticoagulantes parenterais Não necessita de ajuste de dose com exames de sangue Dose: 10 mg VO 12/12 horas por 7 dias; após, a dose é de 5 mg VO 12/12 horas Não indicar se *clearance* de creatinina < 25 mL/min ou creatinina sérica acima de 2,5 mg/dL Menor incidência de sangramento grave

TABELA 6 Fatores de risco para sangramento

Idade > 65 anos	Diabetes
Idade > 75 anos (2 pontos)	Anemia
Sangramento prévio	Terapia antiplaquetária
Câncer	Controle de anticoagulação ruim
Câncer metastático (2 pontos)	Comorbidades e perda de capacidade funcional
Insuficiência renal	Cirurgia recente
Insuficiência hepática	Quedas frequentes
Plaquetopenia	Abuso de álcool
Acidente vascular cerebral prévio	Uso de anti-inflamatórios não esteroideis
Baixo risco: 0 fator. Moderado risco: 1 fator de risco. Alto risco: 2 ou mais fatores.	

Medidas adjuvantes

- Meias elásticas: são recomendadas após 1 mês do episódio agudo ou precocemente quando o paciente reinicia a deambulação. Devem ser mantidas por 6 meses após o episódio inicial. O benefício é redução de síndrome pós-trombótica. A meia, para ser útil, deve ter compressão graduada (30 a 40 mmHg) e deve ser ajustada ao tamanho do membro do inferior do doente.
- Filtros de veia cava: indicados em situações específicas: 1. paciente com episódio recorrente de tromboembolismo venoso apesar da anticoagulação adequada; e 2. paciente com TVP proximal na qual é contraindicado o uso de anticoagulantes.
- Trombolíticos sistêmicos: o uso não é recomendado para o tratamento da TVP, pois a maioria dos pacientes tem uma evolução favorável sem complicações. A diretriz brasileira de TVP sugere que a trombólise pode ser uma opção para *flegmasia alba* e *cerúlea dolens*, porém com indicação individualizada. Outra possível indicação seria TVP proximal ileofemoral extensa muito sintomática, com objetivo de diminuir a síndrome pós-trombótica, mas esse benefício deve ser pesado em comparação com o maior risco de sangramento. A trombectomia é outra opção para esses casos, mas pouco utilizada. Não se recomenda terapia trombolítica para pacientes com TVP de membros superiores.
- Pacientes com recorrência de TVP apesar de terapia anticoagulante: caso em uso de dabiga-

trana, endoxabana, apixabana ou antagonistas da vitamina K, sugere-se temporariamente trocar a medicação para HBPM. Caso em uso de HBPM, sugere-se aumentar a dose de um quarto a um terço.

INDICAÇÕES DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR, TERAPIA INTENSIVA E SEGUIMENTO

A maioria dos pacientes com TVP pode ser tratada ambulatorialmente.

Pacientes com condições graves, como *flegmasia cerúlea dolens*, isquemia significativa de membro e complicações como rabdomiólise têm indicação de UTI.

Os pacientes com TVP necessitam de anticoagulação prolongada e necessariamente seguimento ambulatorial.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Agnelli G, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med. 2013;368:699-708.
2. Baglin TP, Keeling DM, Watson HG, British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition – 2005 update. Br J Haematol. 2006;132:277.
3. British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. Thorax. 2003 Jun;58(6):470-83.
4. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Barkowitz SD, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med. 2010;363:2499.
5. EINSTEIN–PE Investigators, Büller HR, Prins MH, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med. 2012;366:1287.
6. Goodacre S. In the clinic. Deep venous thrombosis. Ann Intern Med. 2008;149:ITC3.
7. Greer IA. Pregnancy complicated by venous thrombosis. N Engl J Med. 2015;373:540-7.
8. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141:e419S.
9. Kearon C, Bauer KA. Clinical presentantion and diagnosis of the non-pregnant adult with suspected deep vein thrombosis of the lower extremity. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 8 jun. 2018.
10. Kucher N. Deep vein thrombosis of the upper extremities. N Engl J Med. 2011;364:861-9.
11. Kyrle PA, Rosendaal FR, Eichinger S. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. Lancet. 2010;376:2032.
12. Linkins LA, Dans AL, Moores LK, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141:e495S.
13. Lip GYH. Overview of the treatment of lower extremity deep vein thrombosis. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 8 jun. 2018.
14. Liu D, et al. Diagnosis and management of ileofemoral deep vein thrombosis: clinical practice guideline. CMAJ. 2015;187(17).
15. Rosa A, Cipollone L, Bertazzoni G. Venous thrombosis in emergency department: diagnosis, treatment, and disposition. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2012 Mar;16(-Suppl 1):48-56.
16. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med. 2009;361:2342.
17. Siragusa S, Caramazza D, Malato A. How should we determine length of anticoagulation after proximal deep vein thrombosis of the lower limbs? Br J Haematol. 2009;144:832.
18. Snow V, Qaseem A, Barry P, et al. Management of venous thromboembolism: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. Ann Fam Med. 2007;5:74.
19. Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular. Normas de orientação clínica para a prevenção, o diagnóstico e o tratamento da trombose venosa profunda. J Vasc Br. 2005;3(Supl. 3). Vol. 4.
20. Spandorfer J, Galanis T. In the clinic. Deep venous thrombosis. Annals of Internal Medicine. 2015;149:ITC3.
21. Watson HG, et al. Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis. British J Haematol. 2015;170:640-8.
22. Wells PS, et al. Treatment of venous thromboembolism. JAMA. 2014;311(7):717-28.

45

Oclusão arterial aguda

Fernanda Denadai Benatti
Nicole Inforsato
Victor Paro da Cunha
Lucas Oliveira Marino

Pontos importantes

- A oclusão arterial aguda (OAA) se apresenta com dor, palidez, diminuição da temperatura do membro, perda de força e da sensibilidade e ausência de pulso no membro de início recente (< 2 semanas). Dor é a queixa mais frequente.
- As principais etiologias são a trombose arterial e a embolia arterial.
- Trombose arterial ocorre nos pacientes com doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) prévia, com antecedente de claudicação intermitente e alterações tróficas crônicas no membro.
- Deve-se pensar em embolia arterial nos pacientes com valvopatia ou arritimias. Esses pacientes costumam exibir quadros isquêmicos mais graves e o membro contralateral apresenta todos os pulsos.
- Classificação de Rutherford relaciona quadro clínico e viabilidade do membro, além de nortear o tratamento cirúrgico.
- Trombose venosa profunda (TVP), *cerulea dolens* e *alba dolens* são os principais diagnósticos diferenciais.
- O tratamento inicial inclui analgesia, anticoagulação plena e aquecimento do membro.
- Deve-se solicitar precocemente avaliação por um cirurgião vascular.
- O tratamento cirúrgico deve ser individualizado para cada caso, de acordo com etiologia, localização da oclusão, tempo de duração da isquemia e viabilidade do membro.
- Todo paciente com diagnóstico de OAA deve ter seu pós-operatório realizado em UTI, por conta do alto risco de insuficiência renal e de complicações cardiovasculares.

INTRODUÇÃO

A oclusão arterial aguda (OAA) é uma emergência vascular caracterizada pela súbita oclusão de uma artéria de qualquer calibre culminando na perda de irrigação e na isquemia do segmento corporal correspondente. Clinicamente, é definida como a presença de hipoperfusão grave de um membro, de início agudo (< 2 semanas). Com uma incidência significativa (1,5 caso para 10.000 habitantes nos Estados Unidos), trata-se de uma afecção grave que tem como desfechos prováveis altas taxas de perda de membro (10-15%) e de mortalidade (10-25%), quando não manejada adequadamente.

FISIOPATOLOGIA E ETIOLOGIA

Com a obstrução ao fluxo arterial, ocorrem isquemia celular e aumento do metabolismo anaeróbico. Há diminuição na produção de ATP e queda do pH intracelular, o que leva ao influxo de cálcio e desencadeamento de mecanismos de morte celular. Há também edema tecidual decorrente do aumento da permeabilidade capilar, acarretando no aumento da pressão hidrostática tecidual e, consequentemente, diminuição do efluxo venoso, dificultando ainda mais o influxo arterial. A reperfusão gera dano adicional, com produção de espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio e ativação das cascatas inflamatória e de coagulação. Ocorre, então, incremento do edema tecidual, piora da perfusão e reforço dos mecanismos de morte celular.

Classicamente, a OAA tem como principais etiologias a embolia arterial e a trombose arterial *in situ*. Com a redução da prevalência da doença valvar reumática, o aumento da expectativa de vida e da incidência da doença aterosclerótica, houve uma mudança significativa com relação à etiologia e ao perfil do

paciente acometido. Antigamente, o principal mecanismo era a embolia arterial, que acometia em geral pacientes em torno da quinta década de vida. Hoje, a trombose arterial e as oclusões de enxertos e de angioplastias são muito mais mais frequentes. Além disso, a população acometida encontra-se em torno da sétima década de vida e apresenta múltiplas comorbidades (hipertensão arterial sistêmica, diabetes, dislipidemia, doença cerebrovascular, doença coronariana, insuficiência renal, doença pulmonar obstrutiva), o que torna o quadro geral ainda mais grave.

O mecanismo trombótico da OAA faz parte do espectro da doença arterial oclusiva periférica (DAOP). É caracterizado pela formação de uma placa aterosclerótica que evoluiu para a oclusão completa do vaso, levando à isquemia aguda do território correspondente. Esse paciente geralmente tem histórico de claudicação intermitente e alterações cutâneas sugestivas de obstrução arterial crônica (úlceras, ausência de pulso no membro contralateral, atrofia muscular, pele hiperpigmentada e rarefação de pelos). A isquemia, nesses casos, costuma apresentar evolução mais lenta pela presença de colaterais.

O mecanismo embólico da OAA é mais incidente em pacientes sem doença vascular periférica prévia. Caracteriza-se pela migração de um êmbolo cardíaco (cerca de 70% dos casos) ou de um trombo formado na parede de um aneurisma, até um vaso de menor calibre, com impactação em bifurcações vasculares, sendo a bifurcação da artéria femoral comum a mais manifestada. O quadro clínico costuma ser mais dramático, com surgimento de sinais de isquemia grave precoce. O membro contralateral classicamente apresenta todos os pulsos e não tem alterações tróficas.

São outras etiologias raras: síndrome de encarceramento de artéria poplítea, doença cística ad-

TABELA 1 Principais causas e aspectos clínicos correlatos

Mecanismo	Condições associadas	Considerações clínicas e epidemiológicas
Trombose arterial	▪ Placa aterosclerótica ▪ DAOP	▪ Fatores de risco cardiovasculares ▪ Acometimento bilateral (↓ pulsos, atrofia muscular, ↓ pilificação, hiperpigmentação) ▪ História de claudicação intermitente; úlcera de extremidade; circulação colateral à arteriografia ▪ Manifestações menos dramáticas pela circulação colateral
Embolização arterial	▪ Êmbolos cardíacos (70%) ▪ FA; IAM; ICC; estenose mitral; endocardite ▪ Êmbolos de aneurismas ou placas ateroscleróticas (20%) ▪ Embolia paradoxal (2-4%) ▪ Embolização tumoral (< 1%)	▪ Doença cardíaca estrutural ▪ Pulsos contralaterais presentes ▪ Ausência de circulação colateral ▪ Embolização típica para regiões de estreitamento (placas ateroscleróticas ou bifurcações – femoral, ilíaca, poplítea, braquial) ▪ Pacientes com embolia paradoxal são tipicamente mais novos, com baixa evidência de cardiopatia estrutural ou doença vascular
Ateroembolismo por colesterol	▪ Iatrogênico (70%): angiografia, cirurgia cardiovascular, anticoagulação ▪ Espontâneo	▪ Cianose fixa e dolorosa de um ou mais pododáctilos (síndrome do dedo azul) ▪ Membro quente e pulsos distais presentes ▪ Pode apresentar AVC, IRA e hemorragia digestiva associados, além de febre e taquicardia
Hipercoagulabilidade	▪ Trombofilias	▪ Habitualmente manifestam-se na circulação venosa ▪ SAAF, malignidades, hiper-homocisteinemia, trombocitopenia induzida por heparina são condições que aumentam o risco de trombose arterial
Aneurisma	▪ Trombose aguda de aneurisma	▪ Principalmente associada a aneurismas de artéria poplítea ▪ Membro contralateral pode ter pulso poplíteo hiperpulsátil ▪ Sinais de embolização distal são frequentes ▪ Complicações isquêmicas em outros aneurismas periféricos são menos comuns

(continua)

TABELA 1 Principais causas e aspectos clínicos correlatos *(continuação)*

Mecanismo	Condições associadas	Considerações clínicas e epidemiológicas
Lesão vascular	▪ Iatrogênica ▪ Complicações de procedimentos cardíacos e vasculares periféricos ▪ Trauma vascular fechado ou penetrante ▪ Lesão vascular direta ▪ Dissecção arterial traumática com trombose ou tromboembolismo	▪ Incidência de complicações vasculares pós-cateterismo cardíaco de 1,5-9% (hematoma, fístula, pseudoaneurisma, oclusão arterial, ateroembolismo) ▪ História de trauma contuso em membros, trauma penetrante em trajeto de vasos ou luxações de articulações (p.ex.: deslocamento posterior do joelho)
Formação de falso lúmen com ausência de irrigação de áreas distais	▪ Dissecção de aorta ou de artérias periféricas (p.ex.: isolada de ilíaca)	▪ HAS e outros fatores de risco cardiovasculares ▪ Dor lancinante, assimetria de pulso e pressões, sinais de isquemia

AVC: acidente vascular cerebral; DAOP: doença arterial oclusiva periférica; FA: fibrilação atrial; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IAM: infarto agudo do miocárdio; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; IRA: injúria renal aguda; SAAF: síndrome do anticorpo antifosfolipídeo.

venticial, arterites, síndrome do desfiladeiro cérvico-torácico, vasoespasmo (ergotismo/cocaína).

QUADRO CLÍNICO

As manifestações de isquemia súbita de um membro são, em inglês, representadas pelos seis "Ps": *pain* (dor), *parlor* (palidez), *pulselessness* (ausência de pulso), *poiquilotermia* (redução da temperatura), *paresthesia* (parestesia) e *paralisys* (paralisia, redução da força muscular).

Dor é o achado mais comum e costuma ser a queixa principal do paciente. Habitualmente é uma dor importante de início súbito ou de piora recente (< 2 semanas), em câimbra ou em queimação, mantida ao repouso e que melhora com o membro pendente. Pacientes com OAA de origem embólica costumam relatar uma dor súbita, nunca antes sentida. Já aqueles com história de claudicação intermitente prévia relatam mudança do padrão da dor, constante ou com pouca melhora ao repouso.

Alterações cutâneas também são precoces no desenvolvimento da OAA. A princípio, a pele da área desprovida de vascularização se apresenta pálida em comparação ao membro contralateral. Progressivamente, a palidez dá lugar a cianose não fixa (desaparece à digitopressão) e, depois, cianose fixa. Em casos graves e avançados, nota-se o surgimento de bolhas (flictenas) e necrose. No paciente com DAOP, as alterações agudas se sobrepõem aos sinais clínicos de isquemia crônica já descritos antes.

Ausência de pulsos palpáveis é o marco da doença arterial. Paciente com DAOP pode apresentar alteração nos pulsos arteriais previamente ao evento oclusivo agudo, dificultando o diagnóstico da OAA; porém, uma mudança súbita no padrão dos pulsos, se este já era conhecido pelo médico, é um indicativo importante. Em pacientes sem doença prévia conhecida, a ausência súbita de pulsação em uma artéria deve sempre levar a suspeita para uma OAA de etiologia embólica.

Tipicamente, o membro acometido se torna mais frio se comparado ao membro contralateral e a área de isquemia mais relevante também se torna mais fria que sítios anatômicos mais proximais.

Alterações na sensibilidade cutânea e na força motora do membro são causadas pela neuropatia isquêmica e tendem a surgir em uma ordem cronológica. O achado mais precoce é a queixa de hipoestesia no membro. Progressivamente, ocorrem perda de sensibilidade superficial em áreas mais proximais, perda de sensibilidade vibratória, discriminativa, proprioceptiva e fraqueza muscular. Por fim, em estágios mais avançados, há o surgimento de paralisia completa, com ou sem rigidez, além de anestesia profunda e global acometendo toda a região vascularizada pelo vaso ocluído.

EXAMES COMPLEMENTARES

Exames laboratoriais que devem ser solicitados incluem hemograma, coagulograma, marcadores de morte celular (creatinofosfoquinase [CPK], mioglobina) e avaliação do estado metabólico (ureia, creatinina, eletrólitos, transaminase glutâmico-oxalacética [TGO], transaminase glutâmico-pirúvica [TGP], gasometria venosa e lactato).

Para a avaliação da presença de fontes embólicas, o eletrocardiograma (ECG) deve sempre ser solicitado. Marcadores de necrose do miocárdio podem ser pedidos, caso exista suspeita de síndrome coronariana aguda como etiologia da fon-

TABELA 2 Classificação de Rutherford para isquemias agudas – quadro clínico e viabilidade do membro

Categoria	Prognóstico	Alteração sensitiva	Alteração motora	Doppler arterial	Doppler venoso
I – viável	Sem lesão ameaçadora	Ausente	Ausente	Audível	Audível
IIa – ameaçado marginalmente	Viável, se tratado rapidamente	Mínima, acometendo apenas os dedos, ou ausente	Ausente	Inaudível	Audível
IIb – imediatamente ameaçado	Viável, se tratado imediatamente	Acometendo mais do que os dedos, associada ou não à dor no repouso	Pequena ou moderada	Inaudível	Audível
III – inviável	Dano irreversível	Anestesia profunda	Paralisia com ou sem rigor	Inaudível	Inaudível

te embólica. Ecocardiograma transtorácico ou transesofágico deve ser considerado caso haja suspeita de endocardite ou estenose de valva mitral.

É importante ressaltar que um cirurgião vascular deve sempre ser consultado em casos suspeitos de OAA, de preferência previamente à solicitação de exames de imagem.

A ultrassonografia (USG) com Doppler colorido é um exame de imagem não invasivo, de baixo custo e amplamente disponível. Deve ser realizado sempre, porém necessita de um profissional capacitado e com experiência para que os resultados obtidos sejam confiáveis. Além disso, apresenta limitação para a avaliação dos segmentos infrapatelares e de artérias com placas calcificadas que impedem a penetração do feixe do USG.

É importante ressaltar que a realização de imagem complementar com angiotomografia ou angiografia deve ficar a critério da equipe de cirurgia vascular, que julgará a gravidade do caso e o momento oportuno para a intervenção. Pacientes com membros imediatamente ameaçados devem ser conduzidos de maneira precoce ao ambiente cirúrgico e avaliados com angiografia. Já aqueles com membros viáveis ou marginalmente ameaçados podem ser submetidos a angiotomografia para complementação diagnóstica e planejamento cirúrgico.

A tomografia computadorizada (TC) com contraste é um exame que tem como vantagens sua larga disponibilidade no departamento de emergência (DE), facilidade de execução e a possibilidade de recebimento rápido de seus resultados. Ela é capaz de avaliar a anatomia tanto arterial quanto venosa do membro, especialmente em vasos de maior calibre. É o exame de escolha para avaliação da anatomia aórtica, porém é uma modalidade complementar que não possibilita terapêutica e necessita de infusão de contraste.

Arteriografia é o exame padrão-ouro para casos de OAA, já que é capaz de avaliar toda a anatomia da rede vascular e de determinar com precisão o local exato da oclusão vascular e sua causa. Permite o uso associado de técnicas endovasculares para revascularização do membro (fibrinólise intra-arterial, trombectomia mecânica ou aspirativa, angioplastia com balão ou *stent*). Em pacientes com diagnóstico de insuficiência renal ou com outros fatores de risco para injúria renal, pode ser realizada substituindo contraste iodado por CO_2.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O principal diagnóstico diferencial são as tromboses venosas agudas (TVA) complicadas (*flegmasia cerulea dolens* e *flegmasia alba dolens*), nas quais há

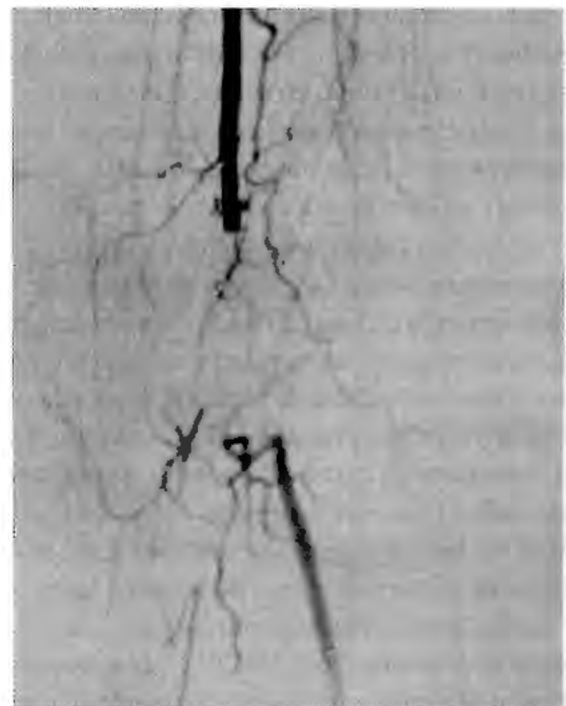


FIGURA 1 Artéria femoral superficial com oclusão trombótica e presença de colaterais.



FIGURA 2 Embolia para artéria poplítea com envolvimento de bifurcação arterial.

isquemia decorrente do edema e da obstrução do refluxo venoso, o que leva ao aumento significativo da resistência vascular periférica e à isquemia secundária. Clinicamente, é possível fazer a diferenciação pelo edema intenso do membro acometido, achado que não é habitual nos casos de oclusão arterial aguda. O diagnóstico é confirmado através da USG com Doppler colorido, que mostra presença de trombose venosa, geralmente extensa, e fluxo arterial lentificado. Outros diagnósticos diferenciais são os distúrbios neurológicos e a insuficiência cardíaca congestiva.

TRATAMENTO

O tratamento de suporte, como no caso de todo paciente grave, deve priorizar o controle dos processos patológicos que ameaçam de forma mais rápida a vida, incluindo oxigenação e manutenção de vias aéreas, estabilização hemodinâmica, correção de distúrbios hidroeletrolíticos e suporte às funções orgânicas comprometidas.

No paciente com OAA, uma prioridade é o controle da dor induzida pela isquemia de membro. O paciente se beneficia do uso de medicações analgésicas simples, como dipirona ou paracetamol, porém é frequente a necessidade de uso de opioides. Evitar o uso de anti-inflamatórios é sempre uma medida importante em pacientes com fatores de risco para injúria renal aguda. A dor isquêmica tem componente neuropático, logo anticonvulsivantes (gabapentina, pregabalina) e antidepressivos tricíclicos (amitriptilina e nortriptilina) podem ser utilizados.

O ácido acetilsalicílico (AAS) está indicado para todos os pacientes com DAOP por retardar a formação de trombos plaquetários sobre as placas de aterosclerose, reduzindo, assim, o risco de progressão da DAOP. Além disso, múltiplos estudos randomizados já comprovaram que o uso de AAS em paciente com doença arterial reduz o risco de infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular encefálico (AVE). Em casos de OAA em paciente com DAOP prévia é indicada a prescrição de AAS no regime de 80 até 325 mg/dia.

O uso de estatinas também deve ser considerado para todos os pacientes que apresentarem história clínica de DAOP, já que elas foram relacionadas à redução da taxa de amputação quando comparadas ao placebo.

Manter o membro aquecido com enfaixamento frouxo de algodão e ataduras (aquecimento passivo) evita troca de calor com o ambiente externo, o que auxilia no controle da dor e previne dano tecidual adicional. Nunca se deve realizar aquecimento do membro com compressas quentes ou aquecedores térmicos, uma vez que o membro acometido apresenta déficit de sensibilidade e maior propensão a queimaduras.

Poucos estudos controlados e randomizados foram realizados para determinar o real papel do uso da anticoagulação plena no pré-operatório de pacientes com OAA, porém, é consenso entre as equipes de cirurgia vascular prescrever heparina não fracionada ou heparina de baixo peso molecular em dose plena assim que confirmado o diagnóstico, com a finalidade de reduzir a propagação do trombo intra-arterial. Pacientes com OAA embólica também apresentam benefício com o uso de anticoagulação, considerando a redução do risco de novos eventos embólicos.

O tratamento definitivo será determinado pela equipe cirúrgica, levando em consideração inúmeros fatores, como a etiologia da OAA, tempo de duração, quadro clínico, viabilidade do membro, disponibilidade de modalidades de tratamento no serviço, disponibilidade de veia autóloga.

O uso de terapia trombolítica sistêmica em paciente com OAA já foi testado inúmeras vezes com resultados divergentes na literatura; trabalhos ran-

TABELA 3 Resumo da terapêutica de suporte clínico

Medicação	Prescrição	Cuidados
Dipirona	1-2 g, EV, 4/4 h ou 6/6 h	Avaliar alergia
Morfina	0,1 mg/kg, EV: repetir 0,05 mg/kg, de 15/15 min, até controle da dor Manter dose de 4/4 h	Checar sinais de intoxicação por opioides
Cetamina	01-0,3/mg/h, EV, em 10 min: manutenção em 0,1 mg/kg/h	Evitar dose dissociativa (> 1,5 mg/kg) e observar eventos adversos (alucinações, náuseas, vômitos, *drive* ventilatório)
Gabapentina	300 mg, VO, 1 ×/dia: progredir de 300 mg/dia até 1.200 mg, 3 ×/dia	Interação de fármacos psicotrópicos: risco de rebaixamento do nível de consciência
Amitriptilina	0,1 mg/kg, VO, 1 ×/noite, com aumentos a cada 2 semanas, até dose máxima de 150 mg/dia	Risco de cardiotoxicidade e rebaixamento do nível de consciência
AAS	Ataque da 300 mg, VO + manutenção de 100 mg 1 ×/dia	Alergia e doença ulcerosa péptica
HNF	80 UI/kg IV em *bolus* + 18 UI/kg/h, com correção conforme TTPA	Perfil de anticoagulação pouco previsível
Clexane	1 mg/kg/dose, SC, de 12/12 h	Cuidado em pacientes com ClCr < 30 mL/min: monitorização com anti-Xa

AAS: ácido acetilsalicílico; ClCr: *clearance* de creatinina; HNF: heparina não fracionada; TTPA: tempo de tromboplastina parcial ativada.

domizados e controlados comprovaram o benefício dessas medicações como forma de revascularização no paciente com OAA, porém com baixo índice de sucesso (40%) e alto risco de sangramento.

A embolectomia cirúrgica (com cateter de Fogarty®) reestabelece rapidamente o fluxo sanguíneo por meio da retirada mecânica dos trombos. Ela apresenta resultados melhores nos quadros embólicos de localização proximal (aortoilíaco e femoral).

A revascularização com *bypass* pode ser utilizada, principalmente nos casos de trombose arterial e DAOP disseminada com lesões extensas. Podem ser empregados enxertos autólogos (veias safena magna, safena parva, cefálica, basílica ou a artéria femoral superficial), ou mesmo próteses de dácron ou PTFE.

A abordagem endovascular permite a utilização de múltiplas técnicas combinadas, como trombectomia aspirativa (sistemas Angiojet™ Boston Scientific, Indigo® Penumbra), trombectomia mecânica (ROTAREX®S Straub Medical), trombólise intra-arterial transcateter, além das angioplastias com balão e angioplastias com *stent*.

Diante de tantas possibilidades de intervenções, é fundamental ressaltar que a disponibilidade e o domínio técnico pela equipe cirúrgica são fatores importantes no momento da escolha do tipo de abordagem. Vale ressaltar que as diferentes modalidades são complementares e que, quando utilizadas com as indicações corretas, permitem maior sucesso terapêutico diante do desafio que representa a revascularização do membro com isquemia crítica.

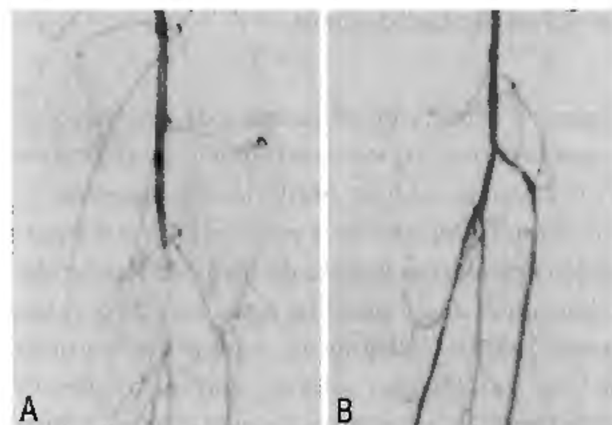


FIGURA 3 (A) Oclusão embólica na artéria poplítea. (B) Angiografia após 24 horas de infusão contínua de alteplase, com recanalização completa.

Imediatamente após a revascularização do membro, ocorre queda da pressão arterial, acidose metabólica e hipercalemia, o que com frequência leva a arritmias cardíacas e instabilidade hemodinâmica no intraoperatório. Tal fato é mais comum nos casos de embolia arterial em territórios proximais e isquemias de longa duração.

Amputação primária é indicada nos casos em que o membro encontra-se inviável e quando o paciente está instável hemodinamicamente, ao ponto de não tolerar uma piora na hemodinâmica decorrente da reperfusão.

Todos os pacientes submetidos a revascularização após um evento de isquemia aguda devem ser conduzidos a unidade de terapia intensiva no pós-operatório. Aqueles com DAOP apresentam

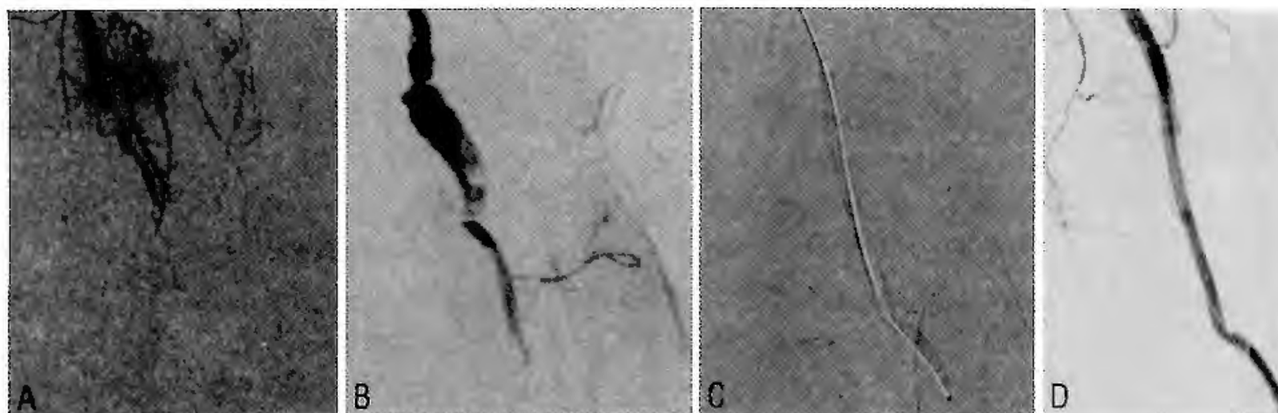


FIGURA 4 Aneurisma de artéria poplítea trombosado corrigido através da combinação de técnicas. (A) Angiografia com oclusão da artéria poplítea; (B) imagem após infusão de alteplase, com recanalização, porém evidenciada dilatação aneurismática da artéria poplítea; (C) liberação de *stent* revestido; (D) angiografia de controle.

múltiplas comorbidades, como doença coronariana, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), insuficiência renal crônica, deslipidemia, diabetes e, portanto, alto risco de complicações cardiovasculares no pós-operatório. Além disso, há risco de injúria renal aguda em decorrência da rabdomiólise e do uso de contraste iodado por via endovenosa e intra-arterial.

SÍNDROME COMPARTIMENTAL

Após a reperfusão do membro isquêmico ocorre, com frequência, edema tecidual, que será proporcional ao tempo de isquemia e à extensão da oclusão arterial. Com o aumento do volume, as pressões dentro dos compartimentos musculares se tornam elevadas, o que leva ao incremento significativo da resistência ao fluxo arterial. Consequentemente, há deterioração da perfusão distal e agravamento da isquemia dos nervos periféricos.

É possível realizar medidas de pressões nos compartimentos musculares, porém o diagnóstico de síndrome compartimental é essencialmente clínico. A realização de fasciotomia dos compartimentos musculares não deve ser postergada quando, logo após a revascularização, ocorre piora do edema e aumento da tensão dos compartimentos.

Nem sempre o quadro se instala de imediato, podendo ocorrer nas primeiras 24 h após revascularização, portanto, torna-se imprescindível reavaliar com frequência o paciente a fim de procurar ativamente sinais e sintomas de síndrome compartimental (piora da dor e da perfusão, hipoestesia e perda de força, edema e tensão dos compartimentos). Na perna, a musculatura se encontra dividida em quatro compartimentos (anterior, lateral, posterior profundo e posterior superficial), e o compartimento anterior é o mais precocemente acometido. Deve-se realizar a fasciotomia dos quatro compartimentos, com duas incisões, uma medial para descompressão dos compartimentos posteriores, e outra anterolateral, para descompressão dos compartimentos anterior e lateral.

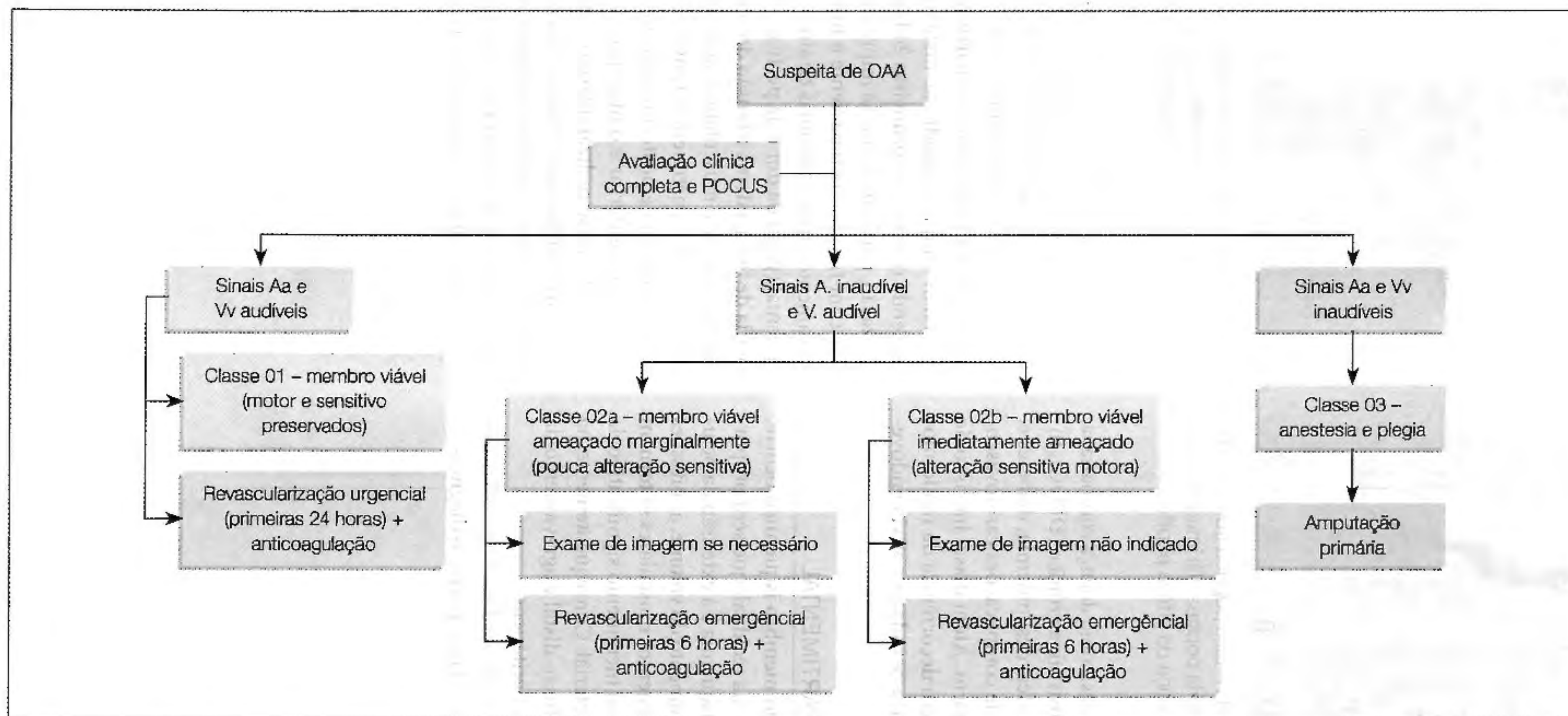


FIGURA 5 Tratamento definitivo de acordo com os critérios de Rutherford.

A.: arterial; Aa: arteriais; OAA: oclusão arterial aguda; POCUS: *point-of-care ultrassound*; V.: venoso; Vv: venosos.

LITERATURA RECOMENDADA

1. American College of Cardiology/American Heart Association. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease. Circulation. 2016.
2. Creager MA, Kaufman JA, Conte MS. Acute limb ischemia. N Engl J Med. 2012;366:2198-206.
3. Dvorak M, et al. Heparin and its derivatives in the treatment of arterial thrombosis: a review. Veterinarni Medicina. 2010;55(11):523-46.
4. Jackson MR. Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease. Chest. 2001;119:283S-299S.
5. Olin JW. Peripheral artery disease: evolving role of exercise, medical therapy, and endovascular options. Journal of the American College of Cardiology. 2016;67:11.
6. Patel MR, et al. Evaluation and treatment of patients with lower extremity peripheral artery disease, consensus definitions from Peripheral Academic Research Consortium (PARC). Journal Of The American College Of Cardiology. 2015;65(9).
7. Tintinalli JE. Tintinalli's emergency guide: a comprehensive study guide. 6. ed. New York: McGraw-Hill; 2016.
8. Walls RM. Rosen's emergency medicine, concepts and clinical practice. 9. ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.

Seção IV

Emergências respiratórias

46
Asma

Rodrigo Antonio Brandão Neto

Pontos importantes

- Asma é uma doença inflamatória crônica e intermitente das vias aéreas, caracterizada por exacerbações de dispneia, tosse, sibilos, obstrução variável e hiper-responsividade das vias aéreas. Em geral é reversível, mas pode ser grave e fatal.
- Exacerbações de asma são caracterizadas por piora progressiva dos sintomas, além das variações usuais do dia, que exigem uma mudança no tratamento e necessitam frequentemente de visitas ao departamento de emergência.
- Infecções virais são responsáveis por cerca de 80% das exacerbações, sendo os agentes mais frequentes os rinovírus, Influenza vírus e vírus sincicial respiratório.
- É caracterizada por tríade clínica composta por dispneia, opressão torácica e sibilância, sendo pelo menos um desses sintomas relatado em 90% dos doentes. Tosse é ainda um sintoma muito frequente.
- Sibilância é um fator preditor de obstrução, mas a ausência de sintomas pode ser enganadora; a presença de tórax silente pode ser um sinal de insuficiência respiratória aguda.
- Paciente confuso ou sonolento, incapaz de falar, tórax silente ou bradicardia são indicações de parada cardíaca eminente e deve ser procedida a intubação orotraqueal imediatamente.
- Radiografia de tórax não é rotineiramente indicada nestes pacientes.
- Avaliação com prova de função pulmonar ou *peak-flow* é fundamental no departamento de emergência.
- Beta-2-agonista inalatório é o esteio do tratamento; devem ser acrescentados os anticolinérgicos em exacerbações moderadas a graves.
- Glicocorticoides devem ser utilizados em praticamente todas as exacerbações agudas de asma por 5 a 7 dias.
- Metilxantinas não têm benefícios.
- Sulfato de magnésio deve ser considerado em exacerbações graves.
- O objetivo da suplementação de O_2 é manter a saturação de oxigênio maior que 92%, em crianças e gestantes o objetivo é saturação acima de 95%.
- A intubação orotraqueal (IOT), uma vez escolhida, deve ser realizada prontamente. Quetamina é o sedativo de escolha. O uso de modo de ventilação controlada com baixos volumes correntes, frequência respiratória entre 6-12 incursões respiratórias por minuto e tempo inspiratório curto ajuda a diminuir esta hiperinsuflação, mesmo ocorrendo aumentos moderados da $PaCO_2$. Nesses pacientes ainda são importantes os cuidados de aspiração frequente das secreções.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

Asma é uma doença inflamatória crônica e intermitente das vias aéreas, caracterizada por exacerbações de dispneia, tosse, sibilos, obstrução variável e hiper-responsividade das vias aéreas. Normalmente é reversível, mas pode ser grave e fatal. Exacerbações são episódios de piora dos sintomas que usualmente são progressivos, mas que podem em um subgrupo de pacientes se apresentar agudamente e que podem necessitar de tratamento no departamento de emergência (DE).

A asma é uma das doenças mais comuns em países desenvolvidos e tem uma prevalência mundial de 7 a 10%. Uma revisão da Cochrane estima que 10% da população norte-americana já apresentou quadro de asma. No Brasil estima-se uma prevalência de asma de 4,5 a 8,5%, com cerca de 20 milhões de asmáticos no país. No ano de 2015 foram

registradas 113.700 internações hospitalares no DATASUS. O número de mortes por asma nesse mesmo ano foi de 543, o que representa uma queda importante em relação aos níveis habituais de 2.000 mortes/ano. Ainda assim, esse número é elevado, considerando que são mortes preveníveis.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da asma é complexa e envolve diversos mecanismos. Entre esses mecanismos provavelmente o mais importante é o da inflamação das vias aéreas. A inflamação da submucosa, com hiperirritabilidade da musculatura lisa de vias aéreas, pode ser precipitada por exposição a alérgenos, poeira, agentes químicos, infecções virais e fatores não identificados. Os níveis séricos de IgE estão frequentemente aumentados, o que sugere uma ativação crônica da imunidade humoral. A visão clássica é que a asma é uma doença com resposta Th2-dependente em grande parte mediada por IgE, mas outras vias estão envolvidas.

Os pacientes asmáticos apresentam dois padrões de resposta aos aeroalérgenos, uma precoce e outra tardia. A resposta precoce tem início imediato, resolvendo-se em 1-2 horas. Em 50% dos pacientes essa resposta imediata é seguida de resposta tardia 3-12 horas após com hiper-responsividade e inflamação das vias aéreas. O mecanismo de ambos os tipos de resposta envolve ativação induzida pelo alérgeno dos mastócitos, mediada por IgE, e dos linfócitos T, resultando em contração da musculatura lisa, aumento da permeabilidade vascular e acúmulo de eosinófilos e mastócitos.

Em pacientes com asma grave resistente ao tratamento com corticosteroides e principalmente nos casos de crises agudas graves de asma fatais ou quase fatais aparece um número aumentado de neutrófilos no tecido das vias aéreas, em contraste com os achados de pacientes com asma leve a moderada, o que sugere um substrato fisiopatológico diferente. O aumento de neutrófilos nas vias aéreas dos pacientes com exacerbações agudas de asma parece ser mediado por secreção de interleucina-8 pelas células epiteliais das vias aéreas.

O processo inflamatório crônico de vias aéreas pode em longo prazo levar a remodelamento das vias aéreas com fibrose e hipertrofia de musculatura lisa. Da mesma forma, alterações estruturais nas vias aéreas de indivíduos asmáticos contribuem para o desenvolvimento e a progressão da doença; dentre os casos graves, a obstrução das vias respiratórias por hipertrofia de células mucoides é comum.

Um outro mecanismo envolvido na crise asmática está relacionado à inervação autonômica das vias aéreas. Dados experimentais sugerem que a ativação de células inflamatórias e a liberação de mediadores inflamatórios como leucotrienos e bradicininas alteram o limiar de despolarização de neurônios dos brônquios e bronquíolos, o que pode causar aumento da irritabilidade das vias aéreas. O termo inflamação neurogênica é usado para descrever as respostas inflamatórias causadas pelas citocinas que ativam receptores neurais (adrenérgicos, colinérgicos e outros). A neurocinina A e a substância P são alguns desses mediadores.

O mais comum fator precipitante de crise aguda de asma consiste nas infecções virais, que representam cerca de 80% dos casos de exacerbação aguda. As infecções virais podem levar à reação inflamatória persistente nas vias aéreas, o que leva à necessidade do uso de corticosteroides por períodos maiores que 1 semana. Se essas infecções virais apresentam papel na evolução crônica dos pacientes com asma ainda é controverso.

A exposição a aeroalérgenos e as mudanças climáticas também são fatores precipitantes de crise aguda de asma e podem desencadear uma crise asmática mais rapidamente (apenas algumas horas). Infecções bacterianas (*Mycoplasma pneumoniae*, *C. pneumoniae* e outras bactérias), uso de algumas medicações (em particular o ácido acetilsalicílico e betabloqueadores), estresse emocional e exercício físico também são causas bem descritas de exacerbação aguda de asma. Os principais fatores precipitantes de crises de asma são resumidos na Tabela 1.

TABELA 1 Fatores precipitantes de exacerbação aguda de asma

▪ Infecções virais
▪ Infecções bacterianas
▪ Sinusopatia
▪ Exposição a aeroalérgenos
▪ Exercício físico
▪ Medicações
▪ Estresse emocional
▪ Refluxo gastroesofágico

ACHADOS CLÍNICOS

A asma é caracterizada por uma tríade clínica composta por dispneia, opressão torácica e sibilância, sendo pelo menos um desses sintomas relatado em 90% dos pacientes. A dispneia relatada por eles durante a exacerbação de asma é a de sensação de incapacidade de conseguir fazer que o ar entre nas vias aéreas. Tosse é outro sintoma comum acompanhando o quadro clínico.

A história clínica pode identificar alguns achados que indiquem um maior risco de evolução desfavorável ou um episódio de exacerbação da asma potencialmente mais grave (Tabela 2).

O exame físico é de grande importância na avaliação das exacerbações de asma. A presença de sinais clássicos de obstrução, como sibilância, foi bom preditor de obstrução, mas a ausência desses sinais pode ser enganadora. Tórax com ausculta sem ruídos adventícios e diminuída ausculta do murmúrio vesicular podem, por exemplo, ser preditores de insuficiência respiratória ocasionada por grave obstrução ao fluxo aéreo ou por pneumotórax hipertensivo. O exame físico na exacerbação é importante não só para o diagnóstico, mas também para avaliar a gravidade do episódio (Tabela 3). Alguns achados aumentam a probabilidade do diagnóstico de exacerbação aguda de asma (Tabela 4).

Confusão ou rebaixamento do nível de consciência e tórax silente são indicações de intubação orotraqueal, sem aguardar a eficácia de outras medidas como a terapia inalatória.

Durante a avaliação do paciente com exacerbação aguda de asma deve-se realizar história e exame físico direcionados. A história deve focar em gravidade dos sintomas, rapidez do aparecimento, possíveis fatores precipitantes, história de anafilaxia, com especial atenção aos fatores associados com risco de evolução desfavorável já citados. O exame físico deve procurar os sinais da gravidade das exacerbações citados na Tabela 1 e procurar sinais de complicações como pneumotórax, anafilaxia e pneumomediastino. A retração do músculo esternocleidomastóideo, por exemplo, parece ocorrer apenas em crises de asma muito graves, apresentando correlação com valores de PFR < 40 L/min (o que corresponderia a 8-10% do valor predito) e VEF1 < 1 L. A presença de sinais clássicos de obstrução como sibilância consiste em bom preditor de obstrução, mas a ausência deles pode ser enganadora. A pre-

TABELA 2 Fatores preditores de exacerbação aguda de asma grave

História de intubação ou de necessidade de UTI (mais importante preditor de evolução desfavorável)
História de exacerbação grave, cujo aparecimento é súbito
Doente com má percepção dos sintomas (apresenta poucos sintomas apesar de ter um grave broncoespasmo)
Rápida piora clínica
Uso de mais de 2 frascos de beta-2-agonista/mês
Acompanhamento ambulatorial inadequado
Presença de comorbidades (cardiovasculares ou DPOC)
Hospitalização ou visita ao departamento de emergência há menos de 1 mês
Duas ou mais internações hospitalares em período menor que 1 ano
Três ou mais visitas ao pronto-socorro em período inferior a 1 ano

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; UTI: unidade de terapia intensiva.

TABELA 3 Classificação de gravidade das exacerbações agudas de asma

Sintoma	Leve	Moderada	Grave	Eminência de parada cardiorrespiratória
Dispneia	Com atividade física	Ao falar	Repouso	
Capacidade de falar	Sentenças	Frases	Palavras	Incapaz de falar
Posição corporal	Capaz de deitar	Prefere ficar sentado	Incapaz de deitar	
Frequência respiratória	Aumentada	Aumentada	> 30 irm	
Musculatura acessória	Normalmente não usa	Comumente usa	Uso da musculatura acessória	Respiração paradoxal
Ausculta	Sibilos expiratórios moderados	Sibilos expiratórios difusos	Sibilos inspiratórios e expiratórios	Tórax silente
Frequência cardíaca	< 100 bpm	100-120 bpm	> 120 bpm	Bradicardia relativa
Pulso paradoxal	< 10 mmHg	10-25 mmHg	> 25 mmHg	

(continua)

TABELA 3 Classificação de gravidade das exacerbações agudas de asma *(continuação)*

Sintoma	Leve	Moderada	Grave	Eminência de parada cardiorrespiratória
Estado mental	Agitado ou normal	Agitado	Agitado	Confuso ou sonolento
VEF1 ou *peak-flow*	> 80%	60-80%	< 60%	
SaO_2	> 95%	91-95%	< 90%	
PaO_2	Normal	> 60 mmHg	< 60 mmHg	
$PaCO_2$	< 45 mmHg	< 45 mmHg	> 45 mmHg	

TABELA 4 Achados de exame físico e história de preditores de exacerbação aguda de asma

Achados clínicos	LR+	LR–	Sensibilidade	Especificidade
Sibilância	36	0,85	15%	99,6%
Roncos	5,9	0,95	8%	99%
Uso da musculatura acessória	–	0,70	24%	100%
Pulso paradoxal > 15 mmHg	3,7	0,62	45%	88%
Hiper-ressonância	4,8	0,73	32%	94%
Tempo de expiração forçada				
> 9 s	4,8	–	–	–
6-9 s	2,7	–	–	–
< 6 s	0,45	–	–	–

LR+: razão de verossimilhança positiva.
LR–: razão de verossimilhança negativa.

sença de tórax com ausculta sem ruídos adventícios e diminuída ausculta do murmúrio vesicular pode, por exemplo, ser preditor de insuficiência respiratória ocasionada por grave obstrução ao fluxo aéreo ou por pneumotórax hipertensivo.

EXAMES COMPLEMENTARES

O diagnóstico da exacerbação aguda de asma é eminentemente clínico e os exames complementares ajudam principalmente a avaliar a gravidade, complicações e fatores precipitantes. Entre os exames solicitados para esses pacientes estão:

- Raio-X de tórax: não é rotineiramente indicado, pois raramente modifica a terapêutica e só deve ser solicitado se houver indicação (suspeita de pneumonia, pneumotórax, derrame pleural etc.), em casos com indicação de internação e de paciente sem melhora esperada com o tratamento.
- Saturação arterial de oxigênio: deve ser verificada em todos os doentes e, se menor do que 90%, oxigênio suplementar deve ser prescrito.
- Gasometria arterial: indicada em pacientes com desconforto respiratório importante, VEF1 ou pico de fluxo expiratório (PFE) < 50% do predito. Os pacientes que apresentam $PaCO_2$ > 45 mmHg devem ser considerados como candidatos a internação em UTI.
- Hemograma: indicado em doentes febris com expectoração purulenta.
- Eletrólitos: em pacientes com indicação de internação.
- Eletrocardiograma: em pacientes com doença cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) associada e idade maior que 50 anos. O exame ocasionalmente demonstra padrão de *strain* ventricular direito, reversível muitas vezes com o tratamento da asma.
- Prova de função pulmonar ou aferição do pico de fluxo (*peak-flow*) é indicada em todos os pacientes com exacerbação aguda de asma monitorados no serviço de emergência. A estimativa realizada por parâmetros clínicos da gravidade da obstrução clínica pode ser equivocada. Os pacientes são reavaliados constantemente com *peak-flow* (idealmente a cada hora) para verificar necessidade de modificação no manejo ou possibilidade de alta hospitalar.

A indicação de realização de outros exames é dependente das condições associadas e características individuais de cada caso.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Alguns diagnósticos diferenciais devem ser considerados nestes pacientes, incluindo:

- Obstrução de vias aéreas superiores: pode ser causada por tumores, edema de laringe. Os pacientes podem ter estridor na ausculta, mas usualmente não têm sibilos difusos. Pode-se confirmar diagnóstico com a laringoscopia indireta ou broncoscopia.
- Disfunção de glote: há um estreitamento de glote durante a inspiração e expiração, produzindo episódios de obstrução parcial de vias aéreas. O diagnóstico é confirmado pela visualização da glote durante um episódio agudo.
- Doença endobrônquica: pode se manifestar com paroxismos de tosse, dispneia e sibilos localizados em um dos hemotórax. As causas são: tumor, estenose ou corpo estranho.
- Insuficiência cardíaca descompensada: pode causar sibilos bilaterais. Entretanto, na insuficiência cardíaca costumam surgir: galope por B3, crepitações e escarro sanguinolento, entre outros sintomas sugestivos de disfunção cardíaca.
- Pneumonia eosinofílica: pode cursar com sintomas asmatiformes, mas apresenta infiltrados pulmonares.
- Vasculites sistêmicas: especialmente a síndrome de Churg-Strauss.
- Tumor carcinoide, embolia pulmonar ou DPOC: podem se manifestar com sibilos recorrentes.
- Outros: pneumonias relacionadas a agentes químicos ou exposição a drogas (colinérgicas ou inseticidas).

TRATAMENTO

Todos os pacientes com desconforto respiratório devem ser tratados inicialmente com oxigênio suplementar para manter uma saturação de oxigênio maior que 92%. Em crianças e gestantes o objetivo é saturação acima de 95%; em geral, 1 a 3 litros de fluxo são suficientes, sendo recomendado usar o menor fluxo possível que seja adequado para o paciente. Não é necessário oxigênio em pacientes com saturação de oxigênio adequada e sem desconforto respiratório. A oxigenioterapia raramente é necessária em pacientes com exacerbação aguda de asma. Outras medidas para o tratamento incluem:

β2-adrenérgicos agonistas

Os β2-adrenérgicos de curta ação inalatórios são a pedra fundamental no tratamento de pacientes com exacerbação aguda de asma e devem ser administrados imediatamente após a apresentação. A administração pode ser repetida até três vezes dentro da primeira hora após a apresentação. Posteriormente, as doses devem ser espaçadas com um período mínimo entre inalações de 1 hora. O uso de uma bombinha com dose calibrada com um espaçador é tão eficaz quanto a utilização de um nebulizador pressurizado em estudos randomizados, mas a técnica adequada é muitas vezes difícil de garantir em pacientes com desconforto respiratório. A maioria das diretrizes recomenda o uso de nebulizadores para pacientes com exacerbações graves. A dose nas exacerbações deve ser maior do que a utilizada rotineiramente para pioras que costumam ocorrer durante o dia em pacientes asmáticos, com 4-8 *puffs* de salbutamol; pode ser administrada a cada 20 minutos e depois a cada 1 a 4 horas, conforme necessário. Quando usado nebulizador, a dose usual é de 10-20 gotas (2,5 a 5 mg) de fenoterol ou albuterol diluídas em 3-5 mL de soro fisiológico.

Albuterol ou salbutamol podem ser fornecidos por meio de um nebulizador, de forma intermitente ou continuamente. Uma metanálise de seis ensaios randomizados não mostrou diferenças entre administração intermitente e contínua.

O fenoterol em comparação com o albuterol é associado a maior número de complicações, sendo assim indicado de preferência o albuterol. O levalbuterol, que é um derivado do albuterol, demonstrou ser eficaz em metade da dose do albuterol, mas estudos randomizados realizados no DE não têm consistentemente mostrado vantagem clínica do levalbuterol.

Os β2-agonistas parenterais não apresentam benefícios adicionais e são associados a complicações como acidose lática, hipocalemia importante e taquiarritmias. Considerar terapia parenteral apenas em pacientes em que houve falha com terapia inalatória ou em que haja impossibilidade de seu uso ou se o paciente, ao chegar ao serviço, se apresentar em eminência de parada cardiorrespiratória. Em nosso serviço, não utilizamos β2-agonista parenteral. A dose via SC ou IM é de 250 a 500 mcg até de 4 em 4 horas. A dose inicial intravenosa é de 25 mcg/minuto. A dose pode ser aumentada em 5 a 10 mcg/minuto de 10 em 10 minutos. A dose de

β2-agonista intravenoso não é padronizada, devendo ser titulada para cada paciente conforme resposta terapêutica.

Os β2-adrenérgicos de longa ação, como o salmeterol, não foram estudados para o tratamento de exacerbações, apesar de alguns estudos com o formoterol; ainda assim, eles não podem ser recomendados de rotina para o manejo destes pacientes.

Anticolinérgicos

A combinação de anticolinérgicos com os β2-agonistas apresentou resultados positivos e negativos em diferentes estudos clínicos. Entretanto, uma metanálise mostrou que, comparando salbutamol *versus* salbutamol + ipratrópio, a adição do ipratrópio significativamente reduziu a taxa de admissão hospitalar. Devemos pontuar que:

- A combinação deles com os beta-agonistas adrenérgicos é recomendada em múltiplas doses em pacientes com ataque agudo grave de asma, definido por VEF1< 60%, sendo associada a diminuição de internação hospitalar.
- O uso de dose única de anticolinérgico associado a β2-agonistas é associado com modesta melhora de função pulmonar, mas sem diminuição de taxas de admissão hospitalar; assim, a associação de anticolinérgicos deve ser feita em todas as inalações.
- Os anticolinérgicos recomendados para o uso na emergência são o brometo de ipratrópio, brometo de tiotrópio e brometo de oxitrópio; por conta da disponibilidade e do baixo custo, recomendamos o uso do brometo de ipratrópio no DE.
- A dose ideal de brometo de ipratrópio é controversa, mas a dose de 500 mcg parece obter dilatação máxima brônquica. Recomendamos a adição de brometo de ipratrópio ao β2-agonista, em dose de 40 gotas (500 mcg) repetida em inalações juntamente com o β2-agonista. Em aerossol, a dose usual é de 2 a 3 *puffs* (400 a 600 mcg) com intervalo de 6 a 8 horas.

Corticosteroides

Os corticosteroides sistêmicos são indicados na maioria dos pacientes com exacerbações que precisam de tratamento no DE. A exceção é o paciente que tem uma resposta rápida à terapia inicial com um β2-adrenérgico inalado. Vários estudos randomizados atestaram a eficácia dos glicocorticoides na exacerbação aguda de asma.

A dose ideal de corticosteroide é ainda um tópico controverso. As doses recomendadas são:

- Prednisona: a dose inicial é de 40 a 80 mg ao dia em dose única ou dividida em duas doses. Em nosso serviço, recomendamos doses menores que 60 mg ao dia. Estudos envolvendo pacientes no DE não demonstraram nenhuma vantagem significativa de doses maiores do que 100 mg por dia ou equivalente de prednisona. A medicação tem absorção rápida e segura por via oral e seu uso é em geral preferido em relação ao corticosteroide parenteral. Em pacientes com diarreia, vômitos, má-absorção gastrointestinal ou exacerbação muito grave pode ser considerado o uso da via endovenosa.
- Metilprednisolona: dose de 20 a 60 mg a cada 6/6 horas ou 12/12 horas tem melhor penetração pulmonar e menor efeito mineralocorticoide; assim, preferimos seu uso em relação a outros corticosteroides parenterais. Em geral, o uso de glicocorticoide endovenoso não deve ultrapassar 3 dias.
- Hidrocortisona: dose inicial de 200 a 300 mg EV ao dia seguida por 100 mg EV a cada 8/8 horas ou 6/6 horas.

Todos os pacientes na alta hospitalar devem receber corticosteroide via oral por 5 a 7 dias, pois o processo inflamatório que causa a exacerbação aguda de asma tem essa duração e a retirada do corticoide é associada com piora dos sintomas. Não é necessário desmame de glicocorticoide em pacientes que o utilizaram por períodos menores que 3 semanas, assim pode-se retirar a medicação sem desmame progressivo.

Os corticosteroides inalatórios, apesar de serem muito utilizados para o controle da asma, têm pouca evidência de benefício no DE. Dobrar a dose habitual de corticoide inalatório não melhorou desfechos na exacerbação, apesar de quadruplicar a dose ter tido algum efeito clínico; no entanto, esta não é a conduta padrão em nosso serviço e não é recomendada pela maioria dos autores. No momento da alta no DE os corticoides inalatórios podem ser prescritos para controle em longo prazo e devem ser indicados para pacientes que não tenham tomado anteriormente. Em um estudo randomizado e controlado de 1.006 pacientes consecutivos com asma aguda tratados em um DE do Canadá, demonstrou-se que o uso na alta de budesonida ina-

latória (por 21 dias) para o tratamento com corticosteroides orais (durante 5 a 10 dias) foi associado com uma redução de 48% na taxa de recidiva em 21 dias e com melhora da qualidade de vida com respeito à asma em questionários de sintomas. Corticosteroides intramusculares de longa duração, como diprospan, podem ser considerados em pacientes com má aderência.

Metilxantinas

Embora as metilxantinas tenham sido muito utilizadas na exacerbação aguda de asma no DE, hoje está claro que seu uso aumenta o risco de eventos adversos, sem melhorar os desfechos. Alguns autores recomendam que, caso não ocorra uma melhora satisfatória com o tratamento convencional, a aminofilina poderia ter papel benéfico, embora não baseado em evidências sólidas. Um estudo em crianças sugere efeito adicional em asma quase fatal e diminuição de internação em crianças com exacerbação aguda de asma, sem resposta satisfatória após 4 horas de tratamento no DE. As doses utilizadas para o tratamento são as seguintes:

- Aminofilina: 240 mg endovenoso diluído em 100-250 mL de soro fisiológico e usada em infusão contínua a cada 8 horas. Ou dose de ataque de 6 mg/kg em 30 minutos e depois de 0,5 mg/kg/hora.

Não recomendamos o uso de aminofilina ou teofilina para manejo da asma em nosso DE.

Sulfato de magnésio

Duas revisões sistemáticas (total de nove estudos) mostraram um efeito benéfico no subgrupo de asmáticos mais graves; a adição de sulfato de magnésio diminuiu a necessidade de internação nesse subgrupo. Esse grupo foi definido pelas seguintes variáveis:

- VEF1 < 30%.
- Falha em responder à terapêntica inicial.
- Falha em melhorar após a 1ª hora (VEF > 60%).

A metanálise não mostrou efeitos em diminuição de internação hospitalar em toda a população estudada, mas ocorreu uma internação a menos a cada 8 pacientes no subgrupo com as variáveis citadas.

A dose recomendada é de 1,2-2,0 g diluídos em solução fisiológica de 100-500 mL endovenosa, para correr em 20 minutos. O uso de sulfato de magnésio em nebulização em substituição a salina fisiológica na inalação foi benéfico em um estudo.

Heliox

O heliox é uma mistura de hélio e oxigênio, geralmente na proporção 79% e 21%, respectivamente, com uma densidade de cerca de um terço de ar, que reduz a resistência ao fluxo aéreo. Dentro das regiões da árvore brônquica em que o fluxo turbulento predomina, a medicação pode reduzir o trabalho da respiração e pode melhorar a entrega de medicamentos em aerossol. No entanto, o seu papel no manejo da asma aguda grave não está claro. Uma metanálise da Cochrane de 544 pacientes chegou à conclusão de que o heliox pode ser benéfico em pacientes com obstrução grave ao fluxo aéreo que não tiveram uma resposta ao tratamento inicial. A maioria dos autores não recomenda seu uso e não o utilizamos para manejo da exacerbação aguda de asma em nosso DE.

Adrenalina

Em um estudo conseguiu-se broncodilatação discretamente superior à dos broncodilatadores inalatórios, mas com aumento significativo de efeitos colaterais. É recomendado uso apenas em pacientes com anafilaxia concomitante. Dose inicial de 0,3 mg em solução 1:1.000.

Antagonistas dos leucotrienos

A administração de inibidores dos leucotrienos por via oral resulta em aumentos no VEF1 dentro de 1 a 2 horas e um estudo com zafirlukaste 160 mg mostrou que os pacientes ficaram menos tempo no DE. Um segundo estudo randomizado e controlado com montelucaste mostrou melhora significativa do FEV1 em 60 minutos, mas não reduziu a taxa de hospitalização. No momento, o seu uso não pode ser recomendado no DE.

Antibióticos e outras medidas

Os antibióticos não devem ser usados rotineiramente, mas devem ser reservados para pacientes nos quais a infecção bacteriana (p. ex., pneumonia ou sinusite) esteja associada. Da mesma forma, nem a hidratação agressiva nem a administração de agentes mucolíticos é recomendada para exacerbações agudas.

A fisioterapia respiratória não tem benefício na exacerbação aguda de asma.

PACIENTES COM NECESSIDADE DE VENTILAÇÃO MECÂNICA INVASIVA

O paciente que chega com crise de asma no serviço de emergência com alteração do nível de consciência, bradicardia e outros achados que caracterizem crise muito grave com eminência de parada cardiorrespiratória deve ser prontamente entubado. Assim que decidido, o procedimento deve ser realizado prontamente, com estabelecimento de acesso venoso de grosso calibre, com monitorização cardíaca e oximetria de pulso. Os pacientes devem ser pré-oxigenados antes da intubação idealmente utilizando a indução de sequência rápida ou de sequência atrasada (só inicia sequência rápida após SaO_2 > 92%). As medicações e técnicas de sequência rápida são discutidas no Capítulo "Via aérea". Deve-se evitar hiperventilação com AMBU nesses pacientes (risco de pneumotórax, pneumomediastino, barotrauma); idealmente, na sequência rápida não se faz ventilação com dispositivo bolsa-máscara.

A quetamina, devido a suas propriedades broncodilatadoras, é a medicação sedativa de escolha. Propofol ou midazolam são opções e considera-se o uso de bloqueadores neuromusculares como a succinilcolina. Deve ser escolhido o tubo orotraqueal de maior diâmetro possível. O vecurônio é o bloqueador neuromuscular de escolha para manutenção (se houver necessidade).

A ventilação não invasiva em asma ainda precisa de estudos prospectivos para validar seu uso. Considerando os resultados em doença pulmonar obstrutiva crônica, é provável que o uso seja benéfico também em crises agudas de asma.

A ventilação invasiva deve utilizar o modo de ventilação controlada com baixos volumes correntes. Frequência respiratória entre 6-12 incursões respiratórias por minuto e tempo inspiratório curto ajudam a diminuir esta hiperinsuflação, mesmo ocorrendo aumentos moderados da $PaCO_2$; e a FiO_2 é ajustada para manter SaO_2 > 90%. Nestes pacientes ainda são importantes os cuidados de aspiração frequente das secreções.

INDICAÇÕES DE INTERNAÇÃO, TERAPIA INTENSIVA E SEGUIMENTO

Após o tratamento no DE por 1 a 3 horas, os pacientes que têm uma resposta ruim ou incompleta usualmente têm indicação de internação hospitalar. Devem ser internados pacientes com:

- VEF1 ou *peak-flow* < 40% após várias horas de tratamento ou menor que 25% na chegada.
- Incapacidade de deambular sem dispneia.
- Paciente sem resposta adequada ao tratamento com história prévia de asma quase fatal.

Os pacientes que têm um VEF1 ou *peak-flow* > 60% podem receber alta e os com 40 a 60% devem ser avaliados individualmente e se controlados sintomas e fatores de risco e supervisão ambulatorial adequada podem receber alta hospitalar. Idealmente, a decisão da admissão de um paciente deve ser realizada dentro de 4 horas após a apresentação no DE.

Medidas importantes para alta hospitalar são apresentadas na Tabela 5 e as indicações de UTI são mostradas na Tabela 6. A necessidade de tratamento no DE muitas vezes reflete a terapia de manutenção inadequada e insuficiente conhecimento de como lidar com a piora do controle da asma. Assim, esta é uma oportunidade única para educar os pacientes sobre os medicamentos, técnica de inalação, e as etapas que podem reduzir a exposição aos desencadeantes para assegurar que não ocorram recidivas. Os pacientes devem ter um plano de ação e instruções, acompanhamento para os sintomas e implementação deste plano. Uma consulta de acompanhamento deve ser agendada com o médico do paciente ou com um especialista em asma de 1 a 4 semanas após a alta. As diretrizes recomendam que os pacientes devem ser incentivados a contatar seu médico dentro de 3 a 5 dias após a alta, quando o risco de recidiva é maior.

TABELA 5 Medidas na alta hospitalar

▪ Uso de corticoterapia oral por pelo menos 5 a 7 dias
▪ Educar o paciente em relação ao uso correto de inalador, bombinhas e do tratamento com broncodilatadores
▪ Introduzir corticosteroides inalatórios
▪ Intervir em fatores de risco
▪ Consulta de seguimento em 5 a 7 dias

TABELA 6 Indicações de internação em UTI

▪ Paciente que continua a piorar, mesmo com o tratamento
▪ Sintomas intensos, piorando ou paciente evolui com sonolência/confusão ou tórax silente
▪ VEF1 ou PFR < 30%
▪ $PaCO_2$ > 45 mmHg, pO_2 < 60 mmHg

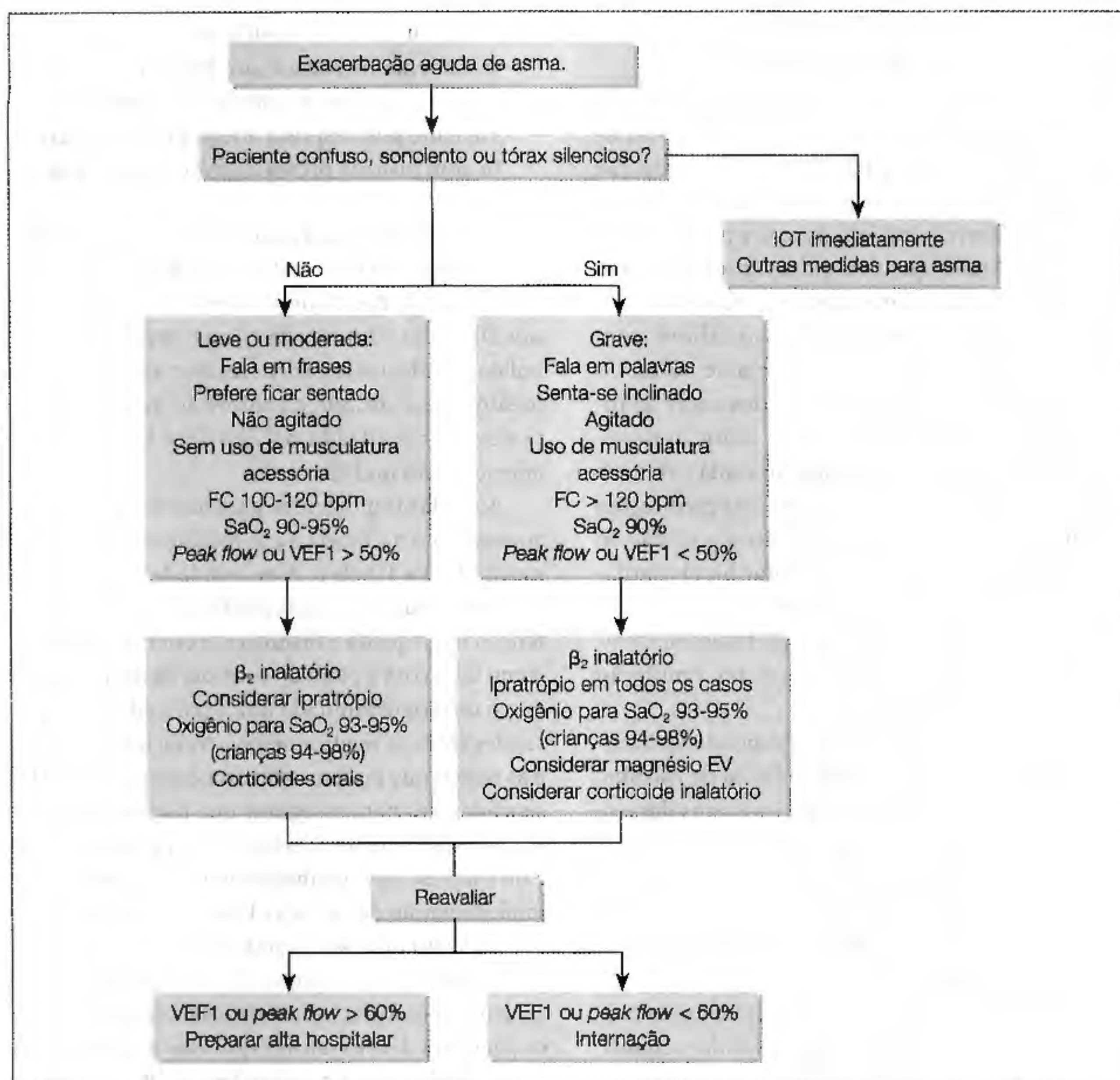


FIGURA 1 Exacerbação aguda de asma.
FC: frequência cardíaca; IOT: intubação orotraqueal.

LITERATURA RECOMENDADA

1. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guidelines on the management of asthma. Orax. 2014;69(Suppl 1):1.
2. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. Thorax. 2014;69(Suppl 1):1.
3. Fanta CH. Management of acute exacerbations of asthma in adults. In www.uptodate.com 2018. Acesso em: 14 jun. 2018.
4. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Burden of Asthma Report. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 14 jun. 2018.
5. Goodacre S, Bradburn M, Cohen J, et al. Prediction of unsuccessful treatment in patients with severe acute asthma. Emerg Med J. 2014;31:e40.
6. Lalloo UG, Ainslie GM, Abdool-Gaar MS, Awotedu AA, Feldman C, Greenblatt M, et al. Guideline for the management of acute asthma in adults: 2013 update. S Afr Med J. 2012;103(3):189-98.
7. Lazarus LC. Emergency treatment of asthma. N Engl J Med. 2010;363:755-64.
8. Martinez FD, Vercelli D. Asthma. Lancet. 2013;382:1360-72.
9. McKeever T, Mortimer K, Wilson A, et al. Quadrupling inhaled glucocorticoid dose to abort asthma exacerbations. N Engl J Med. 2018;378:902.
10. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report III: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute; 2007.
11. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o manejo da asma. J Bras Pneumol. 2012;38(Supl 1):S1-S46.

47

Doença pulmonar obstrutiva crônica

Rodrigo Antonio Brandão Neto

Pontos importantes

- Exacerbações agudas da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) são frequentes em departamentos de emergência (DE) e apresentam taxas de mortalidade hospitalar de 10% e de re-hospitalização em seis meses de 50%.
- A exacerbação aguda de DPOC é caracterizada pelos sintomas cardinais: piora da dispneia, aumento e/ou alteração da qualidade da expectoração.
- Radiografia de tórax está indicada em todos os pacientes, porque frequentemente modifica o planejamento terapêutico.
- O esteio do tratamento das exacerbações agudas de DPOC são os beta-2-agonistas e os anticolinérgicos.
- Corticosteroides sistêmicos são indicados em todos os pacientes.
- Oxigênio suplementar deve ser administrado em baixo fluxo (em geral, 1 a 3 L/minuto) com o objetivo de manter a saturação de oxigênio entre 88% e 92%.
- Antibioticoterapia deve ser prescrita para exacerbações com pelo menos dois sintomas cardinais.
- Ventilação não invasiva deve ser iniciada precocemente em pacientes com necessidade de oxigenioterapia, pois diminui a mortalidade em exacerbações graves.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é caracterizada por uma obstrução fixa da via aérea causada por enfisema, bronquite crônica ou ambos. É um problema clínico comum e crescente. Funcionalmente é caracterizada por redução no volume expiratório forçado de primeiro segundo (VEF1) < 80% do predito após uso de broncodilatador ou uma relação do VEF1 sobre a capacidade vital forçada (CVF) < 70%.

A definição de DPOC depende da exclusão de outras doenças que causam obstrução de vias aéreas, como fibrose cística e bronquiectasias. Os pacientes apresentam piora progressiva do quadro de obstrução fixa de vias aéreas sem melhora com o uso de broncodilatador, principal fator de diferenciação de asma.

A associação com tabagismo representa mais de 80% dos casos de DPOC, mas a inalação de poeiras ambientais e fatores genéticos, como a deficiência de α-1 antitripsina, também estão associados.

A Global Initiative of Obstructive Lung Disease (GOLD) define exacerbação aguda de DPOC como "um evento agudo caracterizado por um agravamento dos sintomas respiratórios do paciente que está além das variações normais do dia a dia e que leva a uma mudança na medicação". Isso geralmente inclui uma mudança aguda em um ou mais dos seguintes sintomas cardinais:

1. A dispneia aumenta.
2. A produção de expectoração aumenta em volume.
3. Há mudança nas características do escarro.

DPOC é a quarta maior causa de morte no mundo (5 milhões de mortes anuais ou 6% do total), e é projetada como a terceira até 2020. Nos Estados Unidos, DPOC é responsável por mais de 16 milhões de visitas a consultórios médicos e 500.000 hospitalizações anuais, já é a terceira principal causa de morte, e é a única entre as dez pri-

meiras cuja taxa de mortalidade está aumentando. Estima-se ainda que o custo anual com um paciente portador de DPOC seja de 6.000 dólares/ano nos Estados Unidos.

Estima-se que pelo menos 7 milhões de brasileiros sejam portadores de DPOC, com prevalência entre tabagistas de longa data de aproximadamente 15%. A doença é responsável por 107 mil internações e mais de 35 mil mortes ao ano. Ressalta-se que, segundo dados do DATASUS, o número de internações de pacientes com DPOC apresenta redução maior do que 50% nos últimos 10 anos, o que pode estar associado com redução da prevalência de tabagismo, melhora do cuidado ambulatorial ou subnotificações.

As exacerbações agudas de DPOC representam cerca de dois terços do custo financeiro total direto com doença. Os pacientes com DPOC apresentam exacerbações regulares, em média 2 a 3 vezes ao ano. Os pacientes tabagistas ativos têm exacerbações mais frequentes do que os não tabagistas; assim, parar de fumar pode reduzir em até um terço os episódios de exacerbações. A taxa de mortalidade intra-hospitalar de DPOC que cursa com acidose e hipercapnia é de cerca de 11%, com taxas de mortalidade em seis meses e um ano de 33% e 43%, respectivamente. Aqueles que sobreviveram à primeira hospitalização apresentam uma taxa de 50% de reinternação em seis meses após a alta.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

A DPOC apresenta classicamente dois polos de doença, que apresentam definições clínicas e anatomopatológicas diferentes:

Bronquite crônica: tosse produtiva por mais de três meses por dois anos consecutivos sem outra explicação aceitável.

Enfisema pulmonar: destruição da parede dos espaços aéreos distais ao bronquíolo terminal. Vários processos fisiopatológicos pulmonares podem cursar com enfisema, mas na DPOC o enfisema ocorre sem fibrose significativa.

Os processos não são excludentes e, em geral, coexistem no mesmo paciente.

A inalação de fumaça de cigarro, de fumaça ambiental ou de outras partículas nocivas pode causar destruição do parênquima pulmonar (enfisema), a partir de inflamação crônica, diminuição das vias de reparo, fibrose de pequenas vias aéreas e represamento e limitação progressivos do fluxo aéreo.

A marca do processo fisiopatológico da DPOC é a alteração que ocorre na resposta inflamatória pulmonar. Inalação de partículas pode levar a um processo de estresse oxidativo e aumento de proteases. Existe evidência de aumento da concentração das metaloproteinases em amostras de lavado broncoalveolar de pacientes com DPOC. Também existe evidência robusta de que o desbalanço entre as proteases, que fagocitam o tecido conectivo pulmonar, e antiproteases que contrabalançam esse efeito, acarreta a destruição da elastina, que é um importante componente do parênquima pulmonar. A deficiência de produção de inibidores endógenos das metaloproteinases também representa papel importante no processo.

Fatores genéticos influenciam o aparecimento de DPOC, e o principal deles é a deficiência de alfa-1-antitripsina. Os pacientes com essa deficiência podem apresentar enfisema precoce, embora a maioria dos homozigotos não apresente doença clínica.

Os processos fisiopatológicos da DPOC causam alterações estruturais e funcionais que incluem:

- Diminuição significativa do VEF1, com alteração da relação VEF1/CVF.
- Aumento do volume residual e da capacidade residual funcional.
- Aumento da capacidade pulmonar total e redução da capacidade vital.
- Limitação da capacidade de esforço.
- Hiperinsuflação pulmonar levando a disfunção diafragmática com retificação de cúpula visível na radiografia de tórax.
- Hipersecreção mucosa por processo inflamatório brônquico.
- Anormalidades de trocas gasosas por hipoventilação com hipoxemia e hipercapnia.
- Vasoconstrição pulmonar secundária a hipóxia e tardiamente hipertensão pulmonar secundária.

A exacerbação aguda de DPOC é definida como piora dos sintomas da doença, caracterizada por 3 sintomas cardinais: piora da dispneia, aumento de expectoração ou alteração da característica do escarro (torna-se purulento).

As exacerbações agudas de DPOC representam um processo fisiopatológico à parte. Cerca de 70% das exacerbações são causadas por processos infecciosos bacterianos ou virais e os outros 30% são causados por fatores como poluentes ambientais, broncoespasmo, tromboembolismo pulmonar (TEP)

etc. A Tabela 1 sumariza as principais causas de exacerbação aguda de DPOC.

Classicamente, as traqueobronquites agudas respondem pela maioria das exacerbações em pacientes com DPOC. Estudos recentes têm destacado a importância do TEP como fator precipitante. Uma metanálise de cinco estudos observacionais verificou que em 550 pacientes com exacerbação da DPOC a prevalência de TEP foi de 20%. A prevalência foi ainda maior (25%) em pacientes hospitalizados; assim, sugerimos a investigação de TEP em pacientes sem causa clara de exacerbação.

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) pode ser um fator de risco adicional para as exacerbações de DPOC. No estudo ECLIPSE, a presença de sintomas de DRGE foi associada a aumento de 6,5 vezes no risco de exacerbações. No entanto, em um estudo observacional com 638 pacientes com DPOC estável, a terapia com inibidores da bomba de prótons não diminuiu o risco de exacerbações graves.

A hipertensão pulmonar secundária pode ser um fator de risco adicional para as exacerbações da DPOC. No estudo ECLIPSE, a tomografia computadorizada (TC) do tórax foi utilizada para calcular a razão entre o diâmetro da artéria pulmonar e o diâmetro da aorta. No estudo, uma relação de artéria pulmonar/aorta > 1 foi um fator de risco independente para futura exacerbação grave.

O GOLD 2018 propôs uma classificação para exacerbações conforme tratamento necessário:

- Exacerbação leve: tratada apenas com broncodilatadores de curta duração.
- Exacerbação moderada: tratada com broncodilatadores de curta duração e antibióticos e/ou glicocorticoides.
- Exacerbação grave: necessidade de hospitalização ou paciente com insuficiência respiratória.

TABELA 1 Fatores precipitantes de exacerbação de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)

Fatores intrapulmonares	Fatores extrapulmonares
▪ Bronquite aguda ▪ Pneumonia ▪ Broncoespasmo ▪ Edema pulmonar ▪ Tromboembolismo pulmonar ▪ Hipertensão pulmonar	▪ Diminuição do *drive* ventilatório ▪ Diminuição da força muscular respiratória ▪ Aumento da demanda metabólica ▪ Diminuição da tensão atmosférica de oxigênio ▪ Arritmia cardíaca ▪ Isquemia miocárdica

O número de exacerbações nos últimos 12 meses é estratificado: uma história de zero ou uma exacerbação sugere um baixo risco futuro de exacerbações, enquanto duas ou mais sugerem um alto risco futuro. Essa estratificação divide o paciente em:

- Baixo risco: tipicamente GOLD 1 ou 2 (limitação leve a moderada do fluxo aéreo) e/ou 0 a 1 exacerbação por ano sem hospitalização previa devido a uma exacerbação.
- Alto risco: tipicamente GOLD 3 ou 4 (limitação do fluxo aéreo grave ou muito grave) e/ou ≥ 2 exacerbações por ano ou ≥ 1 hospitalização devido a uma exacerbação.

Outra classificação utilizada para as exacerbações agudas de DPOC refere-se à presença dos sintomas cardinais (Tabela 2).

Infecções são responsáveis por cerca de 70% das exacerbações. As infecções virais e bacterianas cursam com a maioria das exacerbações, embora as bactérias atípicas sejam uma causa relativamente incomum. Em estudos que procuraram ativamente a etiologia microbiana da exacerbação, as principais bactérias encontradas foram *Streptococcus pneumoniae* (15-30%), *Haemophilus influenzae* (14-30%) e *Moraxella catarrhalis* (2-7%). *Pseudomonas aeruginosa* apareceu em pacientes com bronquiectasias e uso crônico de corticosteroides. Agentes atípicos como *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae* ocorreram em menos de 4% dos pacientes. Existe controvérsia na literatura se a etiologia bacteriana ou viral predomina nas exacerbações agudas. Sabe-se que a aquisição de novas cepas de pneumococo, hemófilos ou moraxella pode estar associada a maior chance de exacerbação da DPOC. Entretanto, parte das exacerbações se deve a infecções virais (até 50% dos pacientes) ou fatores ambientais (poluição e alterações de temperatura).

ACHADOS CLÍNICOS

As manifestações clínicas das exacerbações de DPOC variam desde tosse produtiva, leve aumento

TABELA 2 Classificação das exacerbações agudas de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)

Classificação	Definição
Leve	1 manifestação cardinal
Moderada	2 manifestações cardinais
Grave	3 manifestações cardinais

da dispneia até insuficiência respiratória devido a acidose respiratória aguda ou hipoxemia.

Os principais sintomas são dispneia, tosse e achados compatíveis com broncoespasmo, como sibilos, roncos e uso de musculatura acessória. Exacerbações graves podem cursar com cianose e hipoxemia.

O exame físico geralmente inclui sibilância, taquipneia e comprometimento respiratório, como dificuldade de falar devido a esforço respiratório, uso de musculatura acessória e movimentos torácicos ou abdominais paradoxais (assincronia entre tórax e abdome durante a respiração). Os pacientes podem apresentar sinais de hipertensão pulmonar, como edema periférico, P2 hiperfonética, estase jugular, sinal de Kussmaul (aumento da turgência jugular durante a inspiração), pulso paradoxal (queda superior a 10 mmHg da pressão arterial sistólica durante a inspiração) e hepatomegalia, indicativos de *cor pulmonale.*

Alteração do estado mental pode refletir hipercapnia ou hipoxemia. Atenção também deve ser dada aos achados físicos que possam sugerir comorbidades ou diagnóstico alternativo, como febre, hipotensão, crepitações finas bibasais e edema periférico. O baqueteamento digital, embora possa estar associado a DPOC e a hipoxemia, pode sugerir a presença de *shunt* ou de neoplasia pulmonar.

Histórias prévias de exacerbações devem ser questionadas, verificando o número, o uso de glicocorticoides sistêmicos e se as exacerbações requereram hospitalização ou suporte ventilatório (Tabelas 3, 4 e 5).

TABELA 3 Anamnese na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)

▪ Severidade da obstrução	▪ Características da expectoração
▪ Duração dos sintomas	▪ Dor torácica
▪ Número de exacerbações prévias	▪ Sintomas constitucionais
▪ Comorbidades	▪ Tratamento atual

EXAMES COMPLEMENTARES

Para pacientes com exacerbação leve (sem dispneia ao repouso, sem desconforto respiratório, com capacidade preservada de realizar atividades da vida diária), que não necessitam de tratamento no DE, a consulta pode ser limitada à avaliação clínica, saturação de oxigênio com oximetria de pulso e radiografia de tórax.

Em todos os outros pacientes, recomendam-se os seguintes exames:

- Radiografia de tórax: recomendada em todos os pacientes avaliados no DE, pois revela anormalidades que cursam com mudança no planejamento terapêutico em cerca de 20% dos casos. Achados típicos de DPOC incluem diafragma direito abaixo da sétima costela, aumento do espaço retroesternal e diâmetro cardíaco < 11,5 cm. Achados que sugerem fator precipitante incluem consolidações pneumônicas e pneumotórax.
- Hemograma completo: indicado em todos os pacientes com indicação de internação. Pode apresentar policitemia, e leucocitose pode ocorrer em pacientes infectados.
- Eletrólitos e função renal: devem ser colhidos em todos os pacientes com indicação de internação. Pode ocorrer hipocalemia como efeito adverso do uso repetido de broncodilatadores.

TABELA 4 Achados clínicos e probabilidade diagnóstica de exacerbação aguda de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)

Achados	Sensibilidade	Especificidade	LR+*	LR-**
Tabagismo	92%	49%	1,8	0,16
> 70 maços/ano	40%	95%	8,0	0,63
História de sibilância	51%	84%	3,8	0,66
Expectoração	20%	95%	4,0	0,84
Sibilos	15%	99,6%	36	0,85
Roncos	8%	99%	5,9	0,95
Murmúrio vesicular	29-82%	63-96%	3,2	0,5
Dispneia aos esforços	27%	88%	2,2	0,83

* LR +: *Likelihood ratio* positivo ou aumento da probabilidade do diagnóstico. ** LR-: *Likelihood ratio* negativo ou diminuição da probabilidade do diagnóstico.

TABELA 5 Achados que sugerem gravidade em exacerbações agudas de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)

▪ Uso de musculatura acessória	▪ Instabilidade hemodinâmica
▪ Movimentos paradoxais da parede torácica	▪ Sinais de insuficiência cardíaca direita
▪ Aparecimento ou piora de cianose	▪ Alterações sensoriais
▪ Presença de edema periférico	▪ Acidose respiratória

- Eletrocardiograma (ECG): deve ser realizado em todos os pacientes com dor torácica, taquicardia ou bradicardia. Achados sugestivos de hipertensão pulmonar, como onda p pulmonale e desvio do eixo QRS para a direita, podem ser encontrados. Taquicardias, em particular a taquicardia atrial multifocal, é comum em pacientes com exacerbação aguda de DPOC.
- TC de tórax: deve ser realizada em pacientes com dúvidas diagnósticas ou em que se contemple a possibilidade de TEP.
- Troponinas: considerar em pacientes com taquicardia ou isquemia miocárdica potencial.
- Gasometria arterial: indicada em todos os pacientes com indicação de internação hospitalar ou se houver suspeita de acidose respiratória aguda ou crônica agudizada ou se for previsto suporte ventilatório:
  - $PaO_2 < 60$ mmHg e/ou $PaCO_2 > 50$ mmHg: insuficiência respiratória.
  - $PaO_2 < 50$ mmHg; $PaCO_2 > 70$ mmHg e pH $< 7,3$: episódio grave.
- Glicemia: solicitar em todos os pacientes em que se considere internação hospitalar.
- Peptídeo natriurético cerebral plasmático (BNP) e D-dímero: avaliação de pacientes em que se considera o diagnóstico diferencial de insuficiência cardíaca ou de TEP. A suspeita deve incidir em pacientes com achados como crepitação na ausculta torácica, edema periférico, achados radiológicos sugestivos de congestão vascular, derrame pleural ou fatores de risco para tromboembolismo. No entanto, o D-dímero não costuma ser de grande utilidade em pacientes com DPOC.

Outros exames, como prova de função pulmonar e *peak-flow*, apesar de seu papel na classificação ambulatorial da DPOC, não têm papel no manejo das exacerbações e não devem ser realizados. Estudos observacionais de pacientes no DE sugeriram que um volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) inferior a 40% do valor previsto tem sensibilidade de 96% para predizer exacerbação aguda de DPOC ou para necessidade de hospitalização, mas não modifica o manejo destes pacientes no DE. A dosagem de alfa-1 antitripsina pode ser considerada em pacientes com enfisema pulmonar e menos de 50 anos ou não tabagistas, mas seu papel no DE é limitado, se não nulo.

Em pacientes com indicação de internação hospitalar e com provável exacerbação causada por infecção respiratória, a bacterioscopia com coloração Gram e a cultura do escarro podem ser úteis. A cultura de escarro também é útil em pacientes com forte suspeita de infecção bacteriana, mas que não respondem à antibioticoterapia inicial.

Embora não seja necessária na maioria dos pacientes, a avaliação de possível infecção por vírus respiratório, incluindo influenza, pode ser útil em pacientes selecionados, como os que estão hospitalizados e aqueles com uma apresentação clínica sugestiva de síndrome gripal. Painéis diagnósticos de PCR, que podem detectar múltiplos vírus respiratórios (p. ex., influenza, adenovírus, vírus parainfluenza, vírus sincicial respiratório, metapneumovírus humano, coronavírus e rinovírus) podem ser utilizados, embora as indicações para seu uso nas exacerhações da DPOC não sejam claras.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Os pacientes com DPOC que se apresentam no DE com piora da dispneia devem ser avaliados quanto a possíveis diagnósticos alternativos, como insuficiência cardíaca, TEP, pneumonia e pneumotórax.

A importância de considerar esses diagnósticos alternativos foi demonstrada em um estudo de autópsia de 43 pacientes com DPOC que morreram dentro de 24 horas após a internação por uma exacerbação da DPOC. As principais causas de morte foram insuficiência cardíaca, pneumonia, TEP e DPOC em 37%, 28%, 21% e 14%, respectivamente. Patologias que cursam com dispneia associada a broncoespasmo são também diagnósticos diferenciais potenciais. A Tabela 6 cita alguns desses potenciais diagnósticos.

TABELA 6 Diagnósticos diferenciais da exacerbação de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)

Diagnostico	Características que diferenciam da exacerbação de DPOC
Asma	Mais comum em pacientes jovens Componente reversível Associação com doenças alérgicas e eosinofilia frequente Raramente cursa com hipercapnia (exceto exacerbações muito graves) Alguns pacientes sem distinção clara entre asma e DPOC (síndrome de *overlap*)
Tromboembolismo pulmonar (TEP)	Geralmente associado com dor torácica Costuma cursar com alcalose respiratória e não há retenção de CO_2 Raramente cursa com broncoespasmo
Insuficiência cardíaca	Cursa com crepitações pulmonares ao exame e congestão em radiografia de tórax BNP aumentado Sem aumento de CO_2 e sem distúrbio obstrutivo em prova de função pulmonar
Bronquiectasias	Baqueteamento digital em alguns poucos casos (5 a 10%) Escarro purulento e em maior quantidade Crepitações frequentes Hemoptise frequente, eventualmente maciça Exames de imagem com dilatação brônquica
Granulomatose eosinofílica com poliangiite (Churg-Strauss)	Costuma apresentar infiltrado pulmonar migratório Eosinofilia periférica Quadro de broncoespasmo significativo
Tuberculose	Pode ocorrer em qualquer idade Infiltrado pulmonar associado Diagnóstico por pesquisa de BAAR
Pneumopatias intersticiais	Costumam cursar com infiltrado em vidro fosco ou fibrose pulmonar Distúrbio predominantemente restritivo Usualmente sem hipercapnia
Hipoventilação da obesidade	Sem enfisema pulmonar associado Não costuma cursar com broncoespasmo
Bronquiolite obliterativa	Pacientes jovens Sem associação com tabagismo Muitos pacientes com história de artrite reumatoide ou exposição a fumaça Áreas hipodensas na fase de expiração da TC Pode ocorrer após transplante pulmonar
Panbronquiolite difusa	Acomete principalmente em pacientes asiáticos Maioria dos pacientes do sexo masculino e não tabagistas Sinusite crônica em quase todos os pacientes Opacidades centrilobulares e hiperinsuflação

BAAR: bacilos álcool-ácido-resistentes; BNP: peptídeo natriurético cerebral plasmático; TC: tomografia computadorizada.

TRATAMENTO

Os principais componentes do tratamento das exacerbações agudas de DPOC incluem a reversão da limitação ao fluxo aéreo com broncodilatadores inalatórios de curta ação e glicocorticoides sistêmicos, tratamento de infecções, garantia de oxigenação adequada e prevenção de intubação e ventilação mecânica.

Os pacientes precisam ser monitorizados com oximetria e submetidos a avaliação da ausculta, frequência e esforço respiratório. A gasometria arterial é realizada para procurar acidose respiratória (p. ex., se o estado respiratório do paciente estiver se deteriorando) e confirmar a precisão da saturação de oxigênio de pulso.

Oxigenoterapia

Embora tenha sido pouco estudado na exacerbação, o oxigênio suplementar deve ser incluído na terapia inicial da exacerbação de DPOC associada a hipoxemia.

A administração de oxigênio suplementar deve visar atingir saturação de oxigênio ($SatO_2$) de 88 a 92% ou pressão arterial de oxigênio (PaO_2) de 60 a 65 mmHg, geralmente com cateter nasal em fluxo de 1 a 3 L/min.

A cânula nasal pode fornecer taxas de fluxo de até 6 L/min com FiO_2 de aproximadamente 40%, com aumento de cerca de 3% na FiO_2 a cada litro por minuto pela cânula. As máscaras Venturi são o meio preferido de fornecimento de oxigênio porque permitem uma fração distribuída precisa de oxigênio inspirado (FiO_2). As máscaras Venturi podem fornecer uma FiO_2 de 24, 28, 31, 35, 40 ou 50% de forma relativamente precisa. Quando uma FiO_2 maior é necessária, máscaras faciais simples podem fornecer uma FiO_2 de até 55% usando taxas de fluxo de 6 a 10 L por minuto. As máscaras com reservatório, válvulas unidirecionais e vedação de face hermética podem fornecer uma concentração inspirada de oxigênio de até 90%, mas são usualmente desnecessárias e podem ser associadas a hipercapnia significativa.

Em dois pequenos estudos randomizados, a titulação de oxigênio suplementar para $SatO_2$ 88-92% resultou em menor mortalidade em comparação com oxigênio de alto fluxo. Assim, recomenda-se o menor fluxo de oxigênio possível para manter a saturação no nível desejado, garantindo saturação de hemoglobina quase máxima com menor probabilidade de hipercapnia. Embora a causa da hipercapnia possa ser multifatorial, o aumento da ventilação do espaço morto parece ser mais importante do que a diminuição da ventilação alveolar causada pela supressão do estímulo da hipoxemia.

A $SatO_2$ 88-92% deve ser assegurada, mesmo que leve à hipercapnia aguda. A hipercapnia é geralmente bem tolerada em pacientes com $PaCO_2$ cronicamente elevado. No entanto, a ventilação mecânica invasiva pode ser necessária se a hipercapnia estiver associada a estado mental deprimido, acidemia profunda ou arritmias cardíacas. Pacientes com hipercapnia significativa com O_2 suplementar insuficiente para manter SaO_2 entre 88-92% provavelmente se beneficiam de ventilação não invasiva.

Broncodilatadores

Representam o esteio do tratamento da exacerbação aguda de DPOC. Os agentes agonistas beta-adrenérgicos inalatórios (p. ex., albuterol, fenoterol e terbutalina) e os anticolinérgicos (incluindo brometo de ipratrópio) podem melhorar o fluxo de ar durante as exacerbações da DPOC.

As medicações beta-2-agonistas podem ser utilizadas com bombinhas com dosímetro e espaçador ou nebulizador; os estudos comparativos mostram broncodilatação equivalente com as duas estratégias. Como as bombinhas custam menos do que os nebulizadores, mas são frequentemente ineficazes durante o desconforto respiratório, é razoável iniciar a terapia com nebulizadores e depois mudar para as bombas com espaçador.

A administração de um broncodilatador pode aumentar o VEF1 e a capacidade vital forçada (CVF) em 15 a 29% dos pacientes por um período de 60 a 120 minutos. Os agonistas beta-adrenérgicos não se mostraram superiores aos agentes anticolinérgicos em estudos. Particularmente em casos graves a associação de beta-agonistas adrenérgicos e anticolinérgicos é recomendada. As doses usuais são:

- Beta-agonistas inalatórios: salbutamol ou fenoterol: 10 gotas (2,5 mg) diluídas em 3 a 5 mL de soro fisiológico; realizar três inalações a cada 15-20 minutos ou mesmo contínuas. Após as primeiras 3 inalações, espaçar as inalações em 1/1 hora ou mais, aumentando o tempo de intervalo conforme a melhora do paciente. O uso de salbutamol (4 *puffs*) em bomba com espaçador é uma alternativa aceitável. Atualmente a maioria dos autores recomenda que a dose de salbutamol ou fenoterol não ultrapasse 10 gotas em cada inalação.
- Anticolinérgicos: 20-40 (250 a 500 mcg) gotas em cada inalação com beta-2-agonistas. Tendência a usar dose máxima. Alternativamente, dois a quatro jatos (18 mcg por jato) podem ser administradas por dosímetro com um espaçador a cada quatro horas, conforme necessidade.

Beta-2 agonistas em nebulização contínua não demonstraram vantagem em DPOC. Pacientes com DPOC grave apresentam risco de hipercapnia com a administração de oxigênio suplementar, por isso foi levantada preocupação sobre o risco de hipercapnia durante os tratamentos broncodilatadores que são administrados usando nebulizadores movidos a oxigênio. As diretrizes da British Thoracic Society sugerem o uso de nebulização com broncodilatador e ar comprimido ao invés de oxigênio, ou a limitação das nebulizações com oxigênio a seis minutos, mas não existem evidências de que nebulização com oxigênio piore a hipercapnia.

O uso de agonistas beta-adrenérgicos de curta ação injetáveis, como a terbutalina ou a epinefrina, apresenta um alto risco de efeitos adversos inotró-

picos e cronotrópicos, como arritmias ou isquemia miocárdica; assim, quase nunca é indicado ou necessário para o tratamento de exacerbações de DPOC.

Glicocorticoides

Vários estudos randomizados controlados demonstraram que os glicocorticoides sistêmicos aceleram a melhora do fluxo aéreo, das trocas gasosas e dos sintomas, diminuem o tempo de internação hospitalar e reduzem a taxa de falha do tratamento. No maior desses estudos, 29.271 pacientes veteranos de guerra hospitalizados foram randomizados para receber um ciclo de 3 dias de metilprednisolona intravenosa (125 mg a cada seis horas) ou placebo. Os pacientes randomizados para o grupo metilprednisolona após 3 dias passaram a receber prednisona oral em dose que seria diminuída progressivamente ao longo de 15 dias ou 8 semanas. Os pacientes que receberam corticosteroides tiveram um VEF1 significativamente maior do que no grupo placebo. Outros benefícios associados ao uso de corticosteroides foram uma menor taxa de falha do tratamento aos 30 e 90 dias e diminuição do tempo de internação hospitalar. Os resultados não foram melhores com um curso de 8 semanas de corticosteroides do que com um curso de 15 dias. Em uma metanálise de nove estudos (n = 917), os glicocorticoides sistêmicos reduziram o risco de falha do tratamento em mais de 50% em comparação com placebo. O risco de hiperglicemia foi significativamente maior com glicocorticoides em comparação com placebo. Doses menores de glicocorticoides parecem ser igualmente eficazes. Em um estudo de coorte com 17.239 pacientes internados em uma unidade de terapia intensiva (UTI) com exacerbação de DPOC, uma dose de metilprednisolona de 240 mg/dia ou menor, comparada com dose 240 mg/dia ou maior, não foi associada com benefício em mortalidade, mas foi relacionada com tempo de internação ligeiramente menor.

Os glicocorticoides orais são rapidamente absorvidos (com níveis séricos máximos alcançados em uma hora após a ingestão) com ótima biodisponibilidade e parecem igualmente eficazes comparados com os glicocorticoides intravenosos no tratamento da maioria das exacerbações da DPOC. Em uma revisão sistemática, os glicocorticoides parenterais foram comparados com os glicocorticoides orais e não foram observadas diferenças significativas entre os dois grupos. Os glicocorticoides intravenosos são tipicamente administrados a pacientes que apresentam exacerbação grave, que não responderam a glicocorticoides orais em casa, que não conseguem tomar medicação oral, ou que podem ter absorção deficiente devido à diminuição da perfusão esplâncnica (p. ex., pacientes em choque).

A dose ideal de glicocorticoides sistêmicos para tratar uma exacerbação da DPOC não foi completamente determinada. A dose de prednisona é de 40 mg por via oral (VO) ou uso endovenoso de metilprednisolona EV 20-60 mg a cada 6 horas em casos graves nas primeiras 72 horas.

As diretrizes sugerem que os glicocorticoides (prednisona 30 a 40 mg/dia) sejam administrados por cinco dias, enquanto as diretrizes da European Respiratory Society/American Thoracic Society sugerem um curso de terapia de até 14 dias de duração. O estudo SCCOPE comparou os regimes de duas e oito semanas e não encontrou nenhum benefício adicional no longo prazo. O estudo REDUCE randomizou 314 pacientes com exacerbações da DPOC, dos quais 289 necessitaram de hospitalização, para receber 40 mg diários de prednisona por 5 ou 14 dias. Nenhuma diferença foi observada entre os dois grupos. Uma revisão sistemática concluiu que um curso de cinco dias de glicocorticoides orais é provavelmente comparável a um curso de 14 dias ou mais. A terapia com glicocorticoides pode ser descontinuada se o paciente apresentar melhora clínica. Alternativamente, a dose é reduzida ao longo de mais sete dias. A redução gradual somente por preocupações com a supressão adrenal não é necessária se a duração da terapia for inferior a três semanas. O corticoide inalatório não apresenta papel definido na exacerbação aguda, embora possa ser associado como medicação de manutenção.

Antibióticos

Duas metanálises de 11 ensaios randomizados e controlados com placebo de antibióticos para exacerbações agudas de DPOC apoiam seu uso quando existe escarro purulento. No melhor estudo sobre o uso de antibióticos nas exacerbações de DPOC, os sintomas desapareceram em 21 dias em 68% dos pacientes que receberam antibióticos em comparação com 55% dos que receberam placebo.

Os antibióticos parecem ser úteis em pacientes com exacerbações graves com pelo menos dois sintomas cardinais. Por exemplo, em um estudo randomizado envolvendo 173 pacientes que foram

designados para um ciclo de doxiciclina, sulfametoxazol-trimetoprima ou amoxicilina por 10 dias, os pacientes com exacerbações mais graves (presença de pelo menos dois dos três critérios cardinais: piora da dispneia, secreção purulenta e aumento do volume de expectoração) apresentaram maior benefício do tratamento do que aqueles com exacerbações mais leves.

A coloração Gram do escarro não é útil no manejo desses pacientes e a cultura da expectoração tem sido reservada para pacientes sem resposta à terapia empírica inicial. Para terapia inicial, recomendamos:

- Pacientes sem fatores de risco para *Pseudomonas*, com VEF1 > 50%, sem história prévia de exacerbações: podem ser tratados apenas com amoxacilina, amoxacilina-clavulonato, cefalosporinas de segunda geração ou quinolonas.
- Pacientes com risco de infecção por *Pseudomonas* (uso de glicocorticoides, doença pulmonar estrutural, uso de antibiótico recente) devem receber necessariamente quinolonas ou combinação de antibióticos.

A duração do tratamento com antibióticos é de 5 a 10 dias.

A terapêutica antiviral é recomendada para pacientes com evidência clínica e laboratorial de infecção por influenza que necessitem de hospitalização por uma exacerbação de DPOC. Devido ao risco de broncoconstrição aguda com inalação de zanamivir, o oseltamivir é preferível, a menos que os padrões locais de resistência sugiram uma probabilidade de influenza resistente ao oseltamivir.

Ventilação não invasiva

A ventilação não invasiva (VNI) é associada a diminuição de mortalidade e diminuição de intubação orotraqueal. Uma abordagem razoável é iniciar a VNI em modo espontaneamente desencadeado com uma frequência respiratória de apoio, uma pressão inspiratória de 8 a 12 cmH_2O e uma pressão expiratória de 3 a 5 cmH_2O. A pressão inspiratória é gradualmente aumentada conforme necessário para alcançar alívio da dispneia e boa sincronia entre paciente e ventilador. Em seis dos sete estudos randomizados e controlados de ventilação com pressão positiva sem intubação, os pacientes que receberam esse tipo de terapia tiveram desfechos melhores do que aqueles que não receberam. Os benefícios incluem menores taxas de intubação, menores taxas de mortalidade hospitalar, melhora sintomática e diminuição de tempo de internação hospitalar. As indicações de VNI são resumidas na Tabela 7.

Ventilação invasiva

Pacientes com alteração do nível de consciência, bradicardia ou iminência de parada cardiorrespiratória devem ser imediatamente submetidos a intubação orotraqueal (IOT) e ventilação invasiva. Pacientes com evolução desfavorável também devem ser considerados para IOT. Antes de iniciar o suporte ventilatório, é importante revisar se existem diretrizes antecipadas de vontade e garantir que o suporte ventilatório seja consistente com as metas de cuidado do paciente, não indicando medidas invasivas em pacientes que prefiram cuidados paliativos exclusivos. A Tabela 8 resume as indicações de ventilação invasiva.

Os parâmetros iniciais da ventilação invasiva nestes pacientes são resumidos na Tabela 9.

Outras medidas

São medidas importantes para estes pacientes:

- Monitorar o balanço hídrico em pacientes internados.

TABELA 7 Indicações de ventilação não invasiva (VNI) na exacerbação aguda de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)

▪ Hipoxemia refratária a suplementação de oxigênio
▪ Dispneia moderada a grave com uso de musculatura acessória sem melhora com as medidas iniciais
▪ Acidose respiratória pH < 7,35 e $PaCO_2$ > 60 mmHg

TABELA 8 Indicações de ventilação invasiva em exacerbações de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)

▪ Falência da VNI ou ela é contraindicada
▪ Pós-PCR
▪ Rebaixamento do nível de consciência
▪ Períodos de pausa respiratória com rebaixamento do nível de consciência
▪ Persistente inabilidade para remover secreções respiratórias ou aspiração
▪ Instabilidade hemodinâmica grave sem resposta a cristaloide e droga vasopressora
▪ Graves arritmias ventriculares

PCR: parada cardiorrespiratória; VNI: ventilação não invasiva.

TABELA 9 Sugestão de ajuste ventilatório inicial

Ajuste ventilatório inicial em exacerbação aguda da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)	
FiO_2: suficiente para $SatO_2$ 90-94% e PaO_2 60-72 mmHg	VC: 5-6 mL/kg
Pressão de pico < 45 cmH_2O e pressão de platô < 30 cmH_2O	FR: 8-12 irpm
PEEP inicial de 3-5 cmH_2O	I/E: 3/1

- Considerar uso de profilaxia de TEV.
- Tratar condições associadas.
- Introduzir, na alta hospitalar, beta-2-agonistas de longa duração para os pacientes com indicação.
- Suporte nutricional.
- Avaliação para cuidados paliativos: dada a alta taxa de mortalidade de um ano após a hospitalização por uma exacerbação da DPOC, pode ser apropriado considerar encaminhamento para cuidados paliativos durante ou após a hospitalização para uma exacerbação da DPOC.
- Orientação e medidas para interrupção do tabagismo.

Medidas sem benefício comprovado incluem:

- Metilxantinas: aminofilina e teofilina são consideradas terapia de segunda linha para exacerbações de DPOC. Estudos clíuicos randomizados com aminofilina endovenosa falharam em mostrar eficácia além daquela induzida pela terapia com broncodilatador e glicocorticoides inalatórios. Além da falta de eficácia, as metilxantinas causaram significativamente mais náuseas e vômitos do que o placebo e causaram tremores, palpitações e arritmias mais frequentes. Em um estudo, pacientes tratados com aminofilina no DE tiveram uma taxa de hospitalização 70% menor do que o grupo controle, mas ocorreu neste e em outros estudos aumento significativo de eventos adversos. Por isso, não recomendamos seu uso no DE.
- Agentes mucoativos: um estudo com 50 pacientes com exacerbação de DPOC randomizados para receber N-acetilcisteína (600 mg, duas vezes ao dia) ou placebo por sete dias não demonstrou diferença entre os dois grupos.
- Nebulização com magnésio: não demonstrou efeito sobre FEV1 quando adicionado a nebulização com salbutamol nebulizado (albuterol) em pacientes com exacerbação de DPOC.
- Fisioterapia respiratória: não mostrou benefício em exacerbações agudas de DPOC. Técnicas mecânicas para aumentar a expectoração, como tosse dirigida, fisioterapia respiratória com percussão e vibração, respiração com pressão positiva intermitente e drenagem postural, não demonstraram ser benéficas na DPOC e podem provocar broncoconstrição.

INDICAÇÕES DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR, TERAPIA INTENSIVA E SEGUIMENTO

As Tabelas 10 e 11 apresentam as indicações de internação hospitalar e de UTI nos pacientes com exacerbação aguda de DPOC.

Critérios para alta hospitalar incluem:

- Capacidade de realizar inalação com intervalo igual ou maior do que 4/4 horas.
- Capacidade de andar, comer e dormir sem dispneia significativa.
- Estabilidade clínica por no mínimo 12 a 24 horas (sintomas e oximetria).
- Comorbidades, se presentes, estáveis e controladas.
- Compreensão da prescrição e capacidade de segui-la.
- Suporte social e domiciliar adequados.

Em pacientes que receberem alta hospitalar, garantir acesso a medicação, explicar a técnica de uso dos broncodilatadores e garantir o seguimento

TABELA 10 Indicações de internação hospitalar em exacerbações agudas de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)

▪ Sintomas severos	▪ Condições associadas potencialmente sérias
▪ Insuficiência respiratória	▪ Sinais novos como cianose e edema periférico
▪ Insuficiente suporte no lar	▪ Falha de resposta ao tratamento inicial

TABELA 11 Indicações de internação em UTI

▪ Dispneia severa com pouca resposta ao tratamento	▪ Hipoxemia com PaO_2 < 40 mmHg ou acidose respiratória importante com pH < 7,25
▪ Instabilidade hemodinâmica	
▪ Alterações do estado mental	▪ Necessidade de ventilação invasiva

ambulatorial são medidas necessárias para diminuir recorrências e complicações pós-alta hospitalar.

Para pacientes que necessitaram de hospitalização, uma consulta de acompanhamento ambulatorial deve ser agendada para quatro a oito semanas após a alta hospitalar. A espirometria deve ser realizada após a administração de um broncodilatador, e a necessidade do paciente de oxigênio suplementar, tanto em repouso quanto durante a atividade, deve ser reavaliada.

A terapia com broncodilatador deve ser continuada no longo prazo, com a adição de um corticosteroide inalatório reservado para pacientes nos quais a obstrução do fluxo de ar tenha sido demonstrada como reversível (p. ex., aqueles que têm um aumento de pelo menos 12% e 200 mL no VEF1 após o uso de broncodilatador) e pacientes com exacerbações frequentes.

Vacinação contra pneumococo e influenza deve ser indicada.

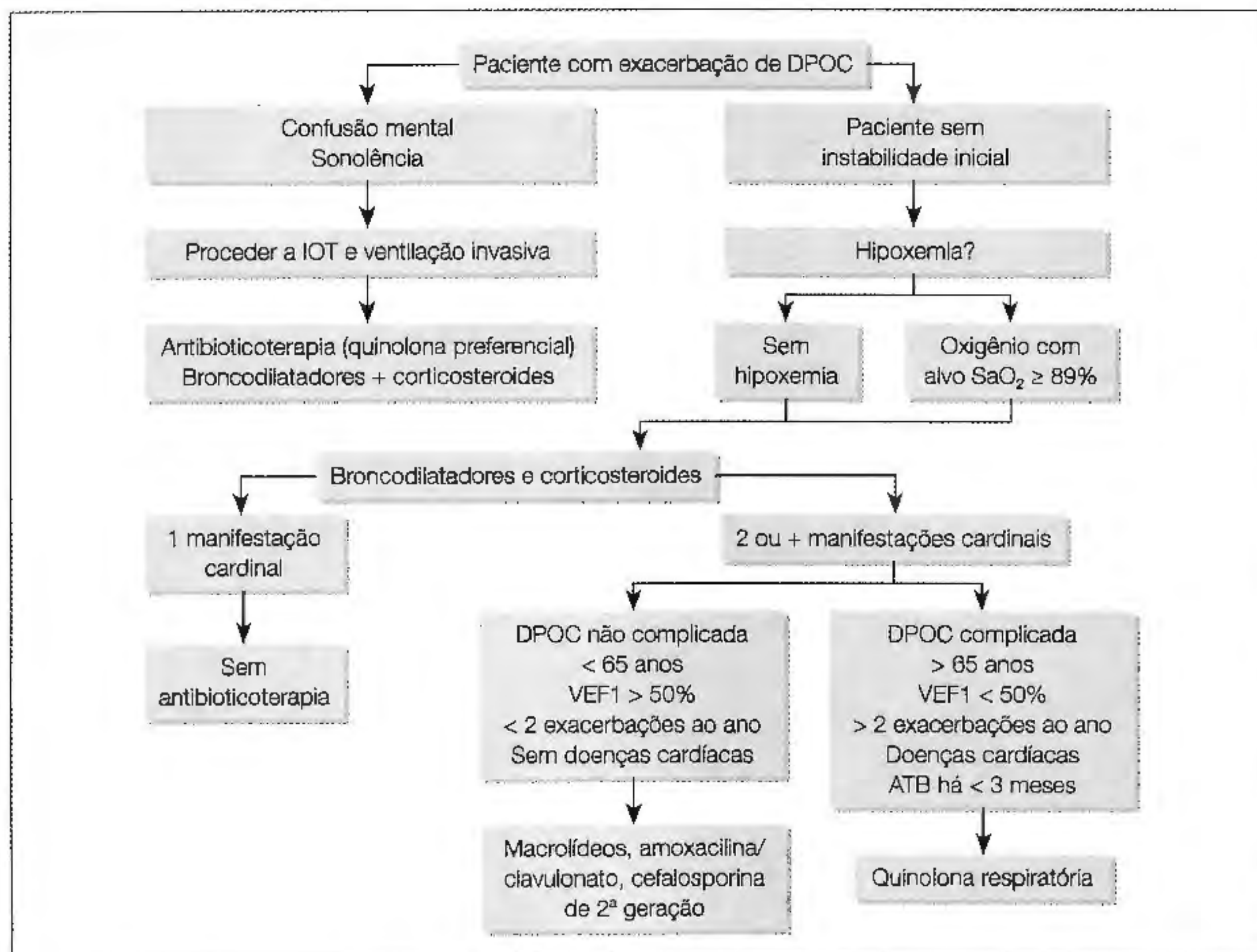


FIGURA 1 ATB: antibioticoterapia; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; IOT: intubação orotraqueal.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Aaron SD, Vandemheen KL, Dicknson G, et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. NEJM. 2003;348(26):2618-25.
2. Acute exacerbation of COPD. Best Practice BMJ. Acesso em: 11 jun. 2018.
3. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2000;343:269.
4. Bartlett JG, Sethi S. Management of infection in acute exacerbations of chronic obstruction pulmonary disease. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 12 jun. 2018.
5. Criner GJ, Bourbeau J, Diekemper RL, et al. Prevention of acute exacerbations of COPD: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline. Chest. 2015;147:894.
6. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Disponível em: http://www.goldcopd.org.
7. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerba-

tions of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. JAMA. 2013;309:2223.
8. Littner MR. In the clinic: chronic obstructive pulmonary disease. Annals of Internal Medicine. 5 April 2011.
9. Sethi S, Evans N, Grant BJB, Murphy TF. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. NEJM. 2002;347(7):465-71.
10. Suau SJ, DeBlieux PM. Management of acute exacerbation of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in the emergency department. Emerg Med Clin North Am. 2016;34(1):15-37.
11. Stoller JK. Management of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 17 jan. 2018.
12. Vollenweider DJ, et al. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Library. 2012, Issue 12.
13. Wedzicha JA, Miravitlles M, Hurst JR, et al. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. Eur Respir J. 2017;49.
14. Wenzel RP, Fowler AA 3rd, Edmond MB. Antibiotic prevention of acute exacerbations of COPD. N Engl J Med. 2012;367(4):340-7.

48

Pneumonia adquirida na comunidade

Patrick Aureo Lacerda de Almeida Pinto
Lucas Oliveira Marino
Rodrigo Antonio Brandão Neto

Pontos importantes

- A pneumonia é definida como infecção do trato respiratório inferior por um ou mais patógenos que é adquirida fora do contexto hospitalar.
- Cerca de 50% dos pacientes ficam sem diagnóstico etiológico, mas os principais agentes são pneumococo, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis* e agentes atípicos como *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae*, além dos vírus.
- A radiografia de tórax é indicada em todos os pacientes com suspeita de PAC.
- Devem ser utilizadas ferramentas como PSI e CURB-65 para ajudar na decisão de internação hospitalar. Outras ferramentas, como as variáveis IDSA/ATS e o escore SMART-COP, são úteis para decidir a necessidade de internação em UTI.
- Exames complementares devem ser realizados tanto para avaliar gravidade e complicações como para tentar elucidar a etiologia em pacientes com PAC internados.
- A terapia antibiótica em pacientes ambulatoriais idealmente é realizada com amoxacilina ou macrolídeo (maior número de casos de falha terapêutica com amoxacilina). Com pacientes internados, na maioria das vezes, é utilizada terapia dupla com um agente betalactâmico e outro agente como macrolídeo.
- O uso de glicocorticoides deve ser considerado em PAC grave.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

Pneumonia é reconhecida como uma das principais causas de morte no mundo, e desde o século XIX vem sendo estudada exaustivamente, sendo uma das principais responsáveis pelo desenvolvimento da antibioticoterapia e da microbiologia atual. Apesar do desenvolvimento de técnicas de microbiologia molecular e antibióticos modernos, a pneumonia continua sendo a doença infecciosa que mais mata no mundo, tanto na fase aguda quanto a longo prazo. As mortes, na fase tardia, ocorrem às custas do aumento de eventos cardiovasculares; tal desfecho ainda não foi muito bem estudado e pode ser alvo de novas pesquisas.

A pneumonia é definida como aparecimento agudo de sintomas e sinais de infecção do trato respiratório inferior, sem outra causa óbvia, e associada a infiltrado pulmonar novo no exame de imagem. Esse quadro deve estar presente no caso de pessoas que não estão ou não foram hospitalizadas recentemente para que seja classificado como pneumonia adquirida na comunidade (PAC). A morbimortalidade, envolvida nesse processo infeccioso, gera elevados custos aos sistemas de saúde. Estima-se que na Europa gasta-se em torno de 10 bilhões de euros por ano para isso, levando-se em consideração tanto os gastos hospitalares quanto os dias perdidos de trabalho.

A mortalidade da pneumonia gira em torno de 4% a 18%, variando de acordo com a idade, comorbidades e apresentação clínica. Estima-se que, no Brasil, cerca de 10% a 13% das internações hospitalares sejam por pneumonia, o que equivale a cerca de 1 milhão de internações por ano. O estudo *EPIC* publicado em 2015, com pacientes internados por pneumonia nos Estados Unidos, mostra uma incidência na população geral de 24,8 casos a cada 10.000 habitantes, e, à medida que a faixa etária aumenta, a quantidade de internações também aumenta, sendo de 63 casos por 10.000 habitantes

entre pessoas de 65-79 anos e 164,3 casos por 10.000 habitantes entre pessoas acima de 80 anos. No ano de 2005, no Brasil, foram mais de 35.000 mortes por pneumonia, representando a segunda maior causa de morte respiratória no país.

Diversos fatores de risco estão associados à pneumonia. Em 2013, por exemplo, foi publicada uma revisão sistemática sobre epidemiologia na Europa. Entre os fatores de risco não modificáveis temos idade e sexo masculino; com relação aos hábitos de vida merecem destaque alcoolismo (> 40 g/álcool/dia) e tabagismo, tanto atual quanto prévio; como comorbidades, a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) desponta como o principal fator, seguido por asma, insuficiência cardíaca, *diabetes mellitus*, demência e acidente vascular cerebral (AVC) prévio.

Outras condições foram observadas nessa revisão, como morar em casa com mais de 10 pessoas, contato frequente com crianças e ter índice de massa corporal (IMC) abaixo de 20. O uso de inibidor de bomba de prótons tem sido estudado como fator de risco para pneumonia, porém tem mostrado resultados inconsistentes, necessitando de ensaios clínicos controlados. Como fator protetor, despontam visitas frequentes ao dentista, ter sobrepeso e consumir álcool em quantidades leves a moderadas (< 40 g/álcool/dia).

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

Em indivíduos saudáveis, existe colonização na orofaringe e nasofaringe por diversos microrganismos. Microaspiração de pequenas quantidades de secreção contaminada pode levar à infecção das vias aéreas inferiores. Como fatores protetores temos: reflexos glóticos, a presença de proteínas do complemento e imunoglobulinas, secreção de peptídeos com ação antimicrobiana e inibição de adesão bacteriana ao trato respiratório.

A flora endógena da nasofaringe compete com os patógenos por nutrientes, exercendo efeitos protetores. O uso de antibioticoterapia de amplo espectro pode modificar a flora e predispor a infecções. As interações entre a virulência do patógeno, a quantidade de inóculo e a resposta inata e adaptativa do sistema imune vão determinar o desenvolvimento da pneumonia.

Na era pré-antibiótica, o *Streptococcus pneumoniae* despontava como causa de 95% das pneumonias identificadas e, apesar de ainda ser uma das principais bactérias causadoras da condição, a frequência com a qual ela é encontrada vem diminuindo vertiginosamente, grande parte por conta de campanhas vacinais, mas também pela redução do tabagismo, em especial nos EUA, que é responsável por 10% a 15% das pneumonias atuais. Na Europa, onde as taxas de tabagismo continuam altas e as campanhas de vacinação antipneumocócica não são universais, o pneumococo continua em altas proporções.

Um estudo retrospectivo publicado em 2013 no *New England Journal of Medicine* mostrou que, após implementação, nos Estados Unidos, da campanha vacinal para pneumococo entre crianças, nos anos 2000, a quantidade de internações por pneumonia por todas as causas diminuiu tanto entre as crianças vacinadas quanto entre as não vacinadas, e também entre a população adulta não vacinada. Esse fato demonstra o efeito protetor da vacina, tanto entre as populações vacinadas quantos entre as não vacinadas.

Com o advento das técnicas de biologia molecular, a quantidade de vírus respiratórios isolados vem aumentando. No estudo *EPIC*, os vírus foram isolados em 27% dos pacientes, enquanto bactérias foram isoladas em apenas 14% dos casos. As possíveis razões para a baixa detecção de patógenos são a dificuldade em coletar espécimes do trato respiratório inferior, o uso de antibióticos prévios, baixa sensibilidade dos testes disponíveis e uma proporção importante de causas não infecciosas (p. ex.: pneumonite aspirativa). Nesse estudo o rinovírus foi implicado como o principal agente causador de pneumonia, seguido por *Influenza virus* e o *Streptococcus pneumoniae*.

Outros agentes podem ser implicados como causadores de PAC, entre eles, *Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Pseudomonas aeruginosa* e outros bacilos Gram-negativos. Pacientes com bronquiectasias, usuários de corticosteroides e com DPOC avançada estão em risco aumentado para *P. aeruginosa* e outros bacilos Gram-negativos. As técnicas de detecção de patógenos se alternam de acordo com os estudos, o que faz variar de maneira significativa a proporção de bactérias atípicas isoladas, como *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae* e *Legionella* spp. A reação em cadeia de polimerase (PCR) em tempo real ou painel múltiplo é uma promessa que pode nos ajudar a esclarecer melhor essa epidemiologia. Em algumas séries os agentes atípicos chegaram a 40% daqueles causadores de pneumonia.

Pacientes portadores de pneumonia que estiveram hospitalizados por 2 ou mais dias nos últimos 3 meses, provenientes de asilos ou de casas de saúde, e também aqueles que receberam antibióticos por via endovenosa, quimioterapia ou tratamento de escaras no último mês ou que estejam em tratamento em clínicas de diálise constituem um grupo especial. Representam um grupo no qual muitos autores referem pneumonia adquirida em hospital ou pneumonia associada aos cuidados de saúde; iremos comentar sobre esses pacientes mais adiante.

Em surtos de influenza, o vírus da gripe em circulação pode tornar-se a principal causa de PAC com hospitalização. Um estudo publicado do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) durante a pandemia de influenza H1N1 de 2009 encontrou o p-H1N1 2009 como responsável por cerca de 50% dos casos de pneumonia no serviço de emergência. As pneumonias por influenza e outros vírus com frequência têm infecções bacterianas associadas; outros vírus que devem ser lembrados como potencial etiologia de pneumonias incluem o vírus sincicial respiratório, parainfluenza vírus, metapneumovírus humano, adenovírus, coronavírus e rinovírus. Outros vírus que causam PAC incluem o coronavírus associado a quadros graves pneumônicos no Oriente Médio, o MERS-CoV, e a gripe aviária, que é um vírus influenza A (H7N9) surgido nos últimos tempos na China. A Tabela 1 sumariza os principais agentes etiológicos das PAC.

QUADRO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de pneumonia pode ser mais difícil do que parece. Classicamente, o quadro clínico é descrito como agudo com febre, dor torácica, expectoração sanguinolenta e sinais de sepse, sendo associado historicamente à pneumonia pneumocócica. Apesar disso, com mais frequência o diagnóstico é realizado em pacientes com sintomas de tosse e respiratórios persistentes. Os seguintes achados são associados com aumento da probabilidade do diagnóstico: febre persistente, frequência respiratória > 25 bpm, presença de expectoração, frequência cardíaca > 100 bpm, estertores, diminuição dos sons respiratórios, mialgia e sudorese noturna.

Um exame físico compatível com consolidação pulmonar como crepitações, diminuição de murmúrio vesicular, sopro tubário (raro) e presença de leucocitose no hemograma, associado a infiltrado pulmonar novo no exame de imagem, confirma o diagnóstico em pacientes com quadro clínico compatível. Confusão mental e dor torácica pleurística também podem estar presentes. A apresentação da pneumonia pode não ser tão clássica em algumas populações; em especial os idosos podem ter uma apresentação clínica menos evidente, sem tosse, sem expectoração, com contagem normal de leucócitos, e cerca de 30% deles podem estar afebris na apresentação.

Infiltrado pulmonar novo pode ser difícil de ser identificado em pacientes com doenças pulmonares prévias ou pacientes obesos, e quando está presente é possível que seja de causa não infecciosa (p. ex.: congestão pulmonar). Um estudo publicado no *Journal of infection*, em 2013, demonstrou que 17% dos pacientes que estavam internados por pneumonia, na realidade, tinham outro diagnóstico.

De fato, em pacientes sem comorbidades cardiopulmonares e que sejam jovens, o quadro clínico pode ser de fácil identificação. Em particular na população idosa, a doença pode se apresentar com declínio cognitivo, fraqueza, perda de funcionalidade ou alteração do nível de consciência, o que tem chances de reduzir a suspeição e acabar atrasando o diagnóstico e o tratamento.

Em pacientes com concomitância de coriza, dor de garganta, febre alta e infiltrado bilateral leva-se a pensar na possibilidade de associação com quadro viral, em especial com influenza A p-H1N1.

O infiltrado na radiografia de tórax pode ser sutil e de difícil identificação. Estudos revelam que um radiologista experiente pode não identificar infiltrado em 15% das vezes e dois radiologistas experientes podem discordar do achado em 10% das radiografias analisadas. Nos casos em que há suspeita de pneumonia, apesar da não identificação na radiografia de tórax, recomenda-se lançar mão

TABELA 1 Etiologias da pneumonia adquirida na comunidade

Vírus respiratórios	Bactérias típicas	Bactérias atípicas
▪ Rinovírus ▪ Influenza ▪ Metapneumovírus	▪ Pneumococo ▪ *Hemophilus influenzae*	▪ *Mycoplasma pneumoniae* ▪ *Chlamydia pneumoniae* ▪ *Legionella pneumophila*

da tomografia computadorizada ou até mesmo da ultrassonografia de tórax, em especial nos casos graves, complicados ou em imunossuprimidos.

A ultrassonografia de tórax vem despontando com uma ferramenta de grande valia no departamento de emergência (DE); o que antigamente parecia impossível de ser realizado, hoje em dia se mostra como método bem validado, com alta sensibilidade e especificidade, conforme demonstrado por uma metanálise publicada no *Chest* em 2017. Existem limitações inerentes ao método, como a curva de aprendizado necessária para a realização do exame e o fato de o método ser operador-dependente.

EXAMES COMPLEMENTARES E AVALIAÇÃO DE GRAVIDADE

A radiografia de tórax é indicada para todos os pacientes, pois, além de ajudar no diagnóstico, serve para verificar a presença de complicações como derrame pleural e doença multilobar. O Consenso Britânico recomenda não solicitar radiografia para pacientes com história e exame físico sugestivos em unidades básicas de saúde, mas outras sociedades mundiais, inclusive o Consenso Brasileiro, recomendam com ênfase a realização de radiografia de tórax. O consenso da American Thoracic Society (ATS) e da Infectious Disease Society of America (IDSA) indica a realização de radiografia de tórax com todos os pacientes com suspeita de pneumonia.

Para pacientes em que se contempla a internação hospitalar, exames laboratoriais são indicados e incluem hemograma, ureia, creatinina, sódio, potássio e glicemia. A presença de fatores modificadores da hepatopatia, DPOC, entre outros, também é indicador da realização de exames complementares. A verificação de saturação de oxigênio é recomendada para todos os pacientes e, se desconforto respiratório estiver presente, gasometria arterial deve ser colhida. Outros exames são realizados conforme a circunstância clínica, incluindo provas inflamatórias, como proteína C-reativa (PCR). Em casos graves, é interessante solicitar exames para avaliação de disfunções orgânicas, como função hepática, coagulograma e lactato arterial.

Quanto aos pacientes que necessitam de internação, é indicada a pesquisa da etiologia da pneumonia, que permite adequação da terapia antibiótica e desescalonamento dos antibióticos. Com pacientes hospitalizados com PAC recomenda-se considerar obtenção de Gram do escarro, cultura do escarro, hemoculturas, ensaios para *Legionella* e pesquisa de antígenos urinários, além de ensaios de PCR para *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* e vírus respiratórios poderem ser úteis. Uma dosagem baixa de procalcitonina sérica (< 0,1 ng/L) pode contribuir para apoiar a decisão de não iniciar ou descontinuar antibióticos – estudos mostram menor tempo de uso de antibióticos sem prejudicar desfechos clínicos, de forma que seu uso racional pode ser útil no manejo dos pacientes com PAC. Em épocas de alta prevalência de infecção por influenza ou quadro sugestivo, sugere-se que se realize a pesquisa para esse vírus (p. ex.: *swab* nasofaríngeo).

O escarro pode fornecer informações imediatas sobre possíveis organismos causadores. Resultados sobre Gram de coloração e cultura de escarro são positivos em mais de 80% dos casos de pneumonia pneumocócica. Quando uma amostra de boa qualidade (> 10 células inflamatórias por célula epitelial) é obtida dentro de 6 a 12 h após o início do uso de antibióticos, é possível adequar terapia antibiótica à etiologia da pneumonia. Caso o paciente não apresente escarro ou este seja em pequena quantidade, pode-se tentar induzir escarro com nebulização de solução salina hipertônica.

As hemoculturas são positivas em cerca de 20% a 25% dos pacientes internados com pneumonia pneumocócica, mas são positivas em menor número de casos de pneumonia causadas por *H. influenzae* ou *P. aeruginosa* e apenas raras em casos provocados pela *Moraxella catarrhalis*. Em pneumonias causadas por *S. aureus* adquirido por via hematogênica, as hemoculturas são quase sempre positivas, mas elas são positivas em apenas cerca de 25% dos casos em que a inalação ou a aspiração são responsáveis pela PAC. As coletas de cultura, seja de escarro ou sangue, devem ser realizadas de preferência antes do início da antibioticoterapia; caso a cultura seja colhida após o início da antibioticoterapia, existe uma redução de 50% na capacidade de detecção do exame.

A pesquisa de antígeno urinário para *Legionella* é positiva em cerca de 74% dos pacientes com pneumonia causada por *Legionella pneumophila*, com sensibilidade aumentada em casos mais graves. O PCR é uma técnica bastante sensível e específica para a identificação de patógenos respiratórios, em especial vírus, com base na PCR; um vírus respiratório pode ser identificado em 20% a 40% dos adul-

tos hospitalizados por PAC. No entanto, a interpretação de um teste positivo pode ser difícil, uma vez que vírus podem ser causa primária de pneumonia ou predispor a pneumonia bacteriana. Assim, os resultados positivos na PCR não excluem a possibilidade de que a pneumonia bacteriana esteja presente. A vantagem da coleta dos antígenos urinários se detém no fato de que ambas não perdem a acurácia diagnóstica após o início da antibioticoterapia, como também dão resultado em média nos primeiros 15 min do teste. Infelizmente esses testes não estão disponíveis em maior amplitude no nosso sistema de saúde.

No Brasil, deve ser dada atenção especial à possibilidade de infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*, sendo de extrema relevância a coleta de baciloscopias seriadas na presença de cavitação pulmonar ou quadro clínico sugestivo. Na presença de derrame pleural associado ao processo pneumônico é mandatória a punção torácica diagnóstica para exclusão de derrame complicado e pesquisa microbiológica com bacterioscopia e cultura (mais detalhes no Capítulo "Derrame pleural"). A Tabela 2 mostra a indicação de exames para definir a etiologia de quadros de pneumonia com base nas diretrizes brasileiras e da American Thoracic Society sobre PAC. Mesmo com esses exames, cerca de 50% dos pacientes com PAC ficam sem etiologia definida.

Um dos pontos-chave no manejo da PAC é o uso de ferramentas para avaliação de gravidade. Tais ferramentas vão predizer a probabilidade de aquele paciente ir a óbito nos 30 dias subsequentes, ajudar na tomada de decisão com relação ao local em que aquele paciente vai ser tratado (internação × ambulatorial), como também de certa forma orientam a antibioticoterapia, como será discutido adiante. Cerca de 40% a 60% dos pacientes com pneumonia são internados; uma grande parte dessas internações são desnecessárias, e o uso dessas ferramentas pode ser útil na tomada de decisão sobre internação.

No ano de 1999, foi publicado no *JAMA* um estudo observacional prospectivo multicêntrico, envolvendo 2.287 pacientes que foram internados ou receberam alta com diagnóstico de pneumonia entre 1991 e 1994. Nesse trabalho foram avaliados fatores demográficos, comorbidades, alterações laboratoriais e de exame físico que poderiam se correlacionar com maior mortalidade, dando origem ao *Pneumonia Severity Index* (PSI/PORT), que nada mais é do que um escore preditor de gravidade em PAC.

Em 2003, foi publicada na revista *Thorax* uma junção de dados provenientes de 3 coortes realizadas no Reino Unido, na Nova Zelândia e na Holanda, tendo sido encontradas 5 variáveis que se correla-

TABELA 2 Exames indicados para investigação etiológica de pneumonia adquirida na comunidade no protocolo de atendimento do HC-FMUSP (semelhante a recomendações do ATS e IDSA)

Indicações	Hemocultura	Cultura de escarro	Pesquisa de antígeno para *Legionella* e pneumococo na urina	Lavado broncoalveolar ou aspirado traqueal	Outros exames
Paciente em UTI	Sim	Sim	Sim	Sim	Aspirado, se realizada intubação orotraqueal
Falha com antibiótico ambulatorial	Sim	Sim	Sim	Sim	
Infiltrados cavitários	Sim	Sim	Não	Não	Pesquisa de BAAR
Leucopenia	Sim	Sim	Não	Sim	
Etilismo	Sim	Sim	Sim	Sim	
Doença hepática grave	Sim	Sim	Sim	Sim	
DPOC ou pneumopatia estrutural	Não	Sim	Não	Não de rotina	
Derrame pleural	Sim	Sim	Sim	Não	Toracocentese
Asplenia	Sim	Sim	Sim	Sim	

ATS: American Thoracic Society; BAAR: bacilos álcool-ácido resistentes; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; HC-FMUSP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; IDSA: Infectious Diseases Society of America; UTI: unidade de terapia intensiva.

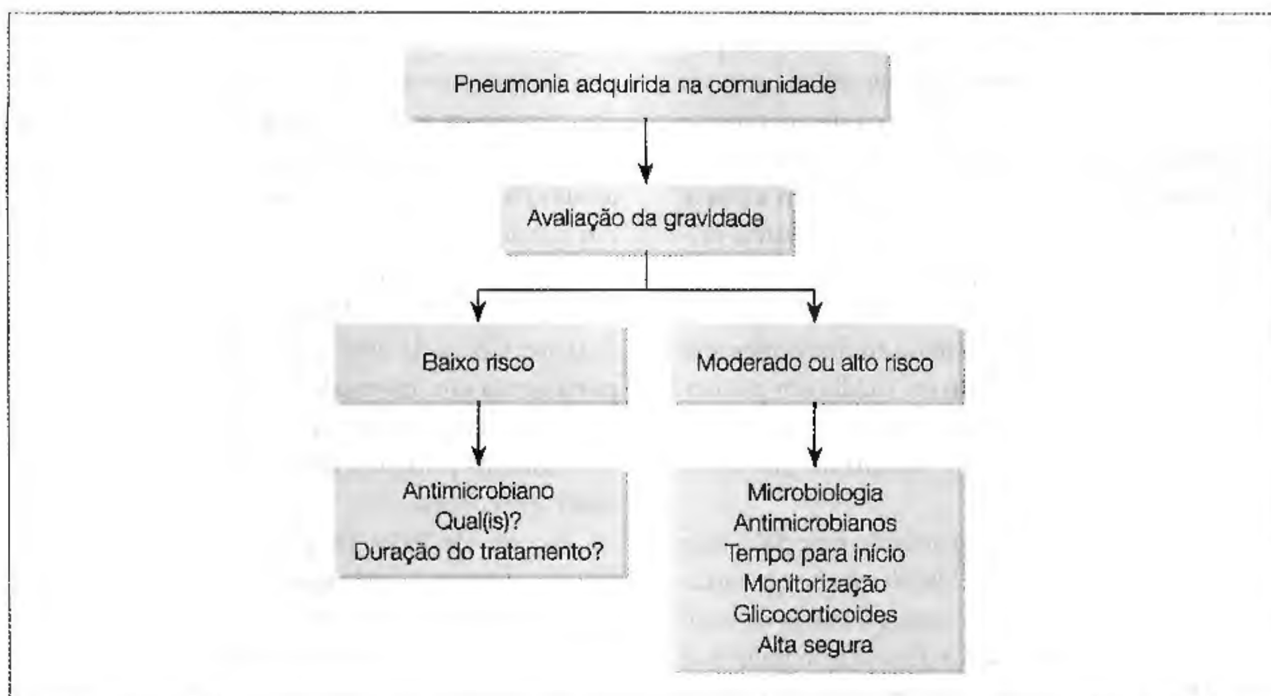


FIGURA 1 Pneumonia adquirida na comunidade.

TABELA 3 *Pneumonia Severity Index* (PSI/PORT) – pontuação

Fatores demográficos	
1. Idade homem	N° anos
2. Idade mulher	N° anos – 10
3. Residente em casa de repouso	N° anos + 10
Comorbidades	
4. Câncer	+ 30
5. Doença hepática	+ 20
6. Insuficiência cardíaca congestiva	+ 10
7. Doença cerebrovascular	+ 10
8. Insuficiência renal	+ 10
Exame físico	
9. Estado mental alterado	+ 20
10. Frequência respiratória > 30/minuto	+ 20
11. PA sistólica < 90 mmHg	+ 20
12. Temperatura < 35°C ou > 40°C	+ 15
13. Pulso > 125/minuto	+ 10
Laboratório e radiografia	
14. pH < 7,35	+ 30
15. Ureia > 30 mg/dL	+ 20
16. Sódio < 130 mEq/L	+ 20
17. Glicemia > 250 mg/dL	+ 10
18. Hematócrito < 30%	+ 10
19. PaO_2 < 60 mmHg ou saturação O_2 < 90%	+ 10
20. Derrame pleural	+ 10

PA: pressão arterial.

TABELA 4 *Pneumonia Severity Index* (PSI/PORT) – classificação

Escala de risco	Pontos	Mortalidade
PORT I	Ausência de preditores	0,1-0,4%
PORT II	< 71 pontos	0,6-0,7%
PORT III	71-90 pontos	0,9-2,8%
PORT IV	91-130 pontos	8,2-9,3%
PORT V	> 130 pontos	27,0-31,1%

cionavam com a mortalidade em 30 dias com uma sensibilidade de 77% e especificidade de 69%. São elas: confusão mental, ureia, frequência respiratória, pressão arterial e idade acima de 65 anos; tais critérios são mais conhecidos como CURB-65 e são uma ferramenta útil na detecção de casos graves. Sugere-se que os pacientes que pontuem 0 (mortalidade de 0,7%) ou 1 (mortalidade de 2,1%) sejam conduzidos ambulatorialmente, ao passo que ≥ 2 (mortalidade de 9,2%) permaneçam em regime de internação. Para aqueles que pontuarem 3 (mortalidade de 14,5%) ou mais, considerar leito de terapia intensiva, em especial para 4 (mortalidade de 40%) ou 5 (pequeno número de pacientes no estudo original). Um estudo avaliou uma versão simplificada do CURB-65, o CRB-65, no qual se exclui a ureia para a avaliação final. Nesse caso, o paciente que não pontua (mortalidade de 1,2%) é candidato a tratamento ambulatorial; para aquele que pontua 1 ou 2 (mortalidade de 8,15%) avalia-se a internação hospitalar; e aquele com 3 ou

4 pontos (mortalidade de 31%) necessita de hospitalização urgente. Outra variante do escore é o escore CURB, que não utiliza a idade como variável. O escore CURB-65 é sumarizado na Tabela 5, e cada variável equivale a 1 ponto. A decisão entre os diferentes escores é, em particular, do médico assistente do paciente. Um estudo prospectivo americano com 3.181 pacientes comparou o PSI com o CURB-65 e o CURB, evidenciando maior poder discriminatório em termos de mortalidade em 30 dias do primeiro, com acurácia discretamente melhor. A decisão de internar o paciente deve levar em consideração, além desses escores, o julgamento clínico do médico.

No pronto-socorro do HC-FMUSP dá-se preferência ao uso da ferramenta PORT/PSI, por conta do grau elevado de comorbidades da população da região, tendo em vista que o CURB-65 não leva em consideração as doenças de base do paciente.

Tanto o PSI quanto o CURB foram idealizados e desenvolvidos para avaliarem o risco de o paciente vir a óbito em 30 dias, porém ambas as ferramentas falham na capacidade de predizer quais pacientes irão evoluir para a necessidade de suporte hemodinâmico ou respiratório intensivo. Para isso, existem mais algumas ferramentas validadas para avaliação da necessidade de internação em UTI, uma delas desenvolvida pela Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (IDSA), publicada em sua diretriz no ano de 2007, que contempla fatores de risco maiores e menores, sendo necessário 1 critério maior ou 3 menores para que o paciente tenha indicação de cuidado intensivo.

O segundo método foi proveniente de um estudo australiano publicado em 2008, na *Clinical Infectious Diseases*, chamado de SMART-COP. Ele apresenta 8 variáveis clínicas e laboratoriais, pontuando de 0 a 11 pontos. Nesse estudo a presença de 3 ou mais pontos conseguiu predizer 92% dos pacientes que necessitariam de suporte respiratório intensivo ou vasopressor. Essa ferramenta foi posteriormente validada em 5 bases de dados, englobando cerca de 7.500 pacientes, e vem sendo cada dia mais utilizada na prática clínica diária.

Outro escore validado para ajudar a decisão é o REA-ICU, que é sumarizado nas Tabelas 8 e 9. O critério estratifica os pacientes em quatro grupos, com risco de admissão em UTI variando de 0,7-31%, e evidencia área abaixo da curva ROC (*Receiver Operating Characteristics*) de 0,81. Outros escores,

TABELA 5 Escore CURB-65

▪ Confusão mental
▪ Ureia > 43 mg/dL
▪ Frequência respiratória > 30 ipm
▪ Pressão arterial sistólica < 90 mmHg ou diastólica ≤ 60 mmHg
▪ Idade ≥ 65 anos

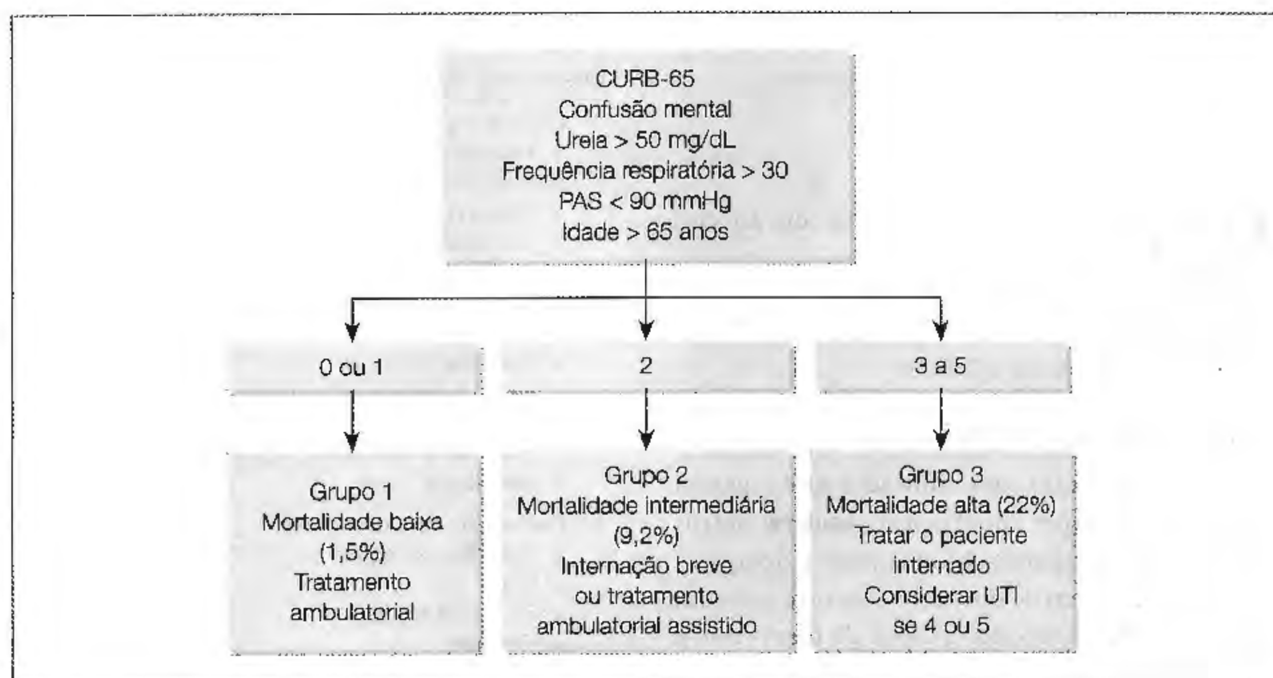


FIGURA 2 CURB-65.
PAS: pressão arterial sistólica; UTI: unidade de terapia intensiva.

TABELA 6 Indicações de UTI – IDSA/ATS

Critérios maiores
▪ Choque séptico com necessidade de vasopressores
▪ Necessidade de ventilação mecânica invasiva
Critérios menores
▪ Frequência respiratória ≥ 30 ipm
▪ Relação $PaO_2/FiO_2 \leq 250$
▪ Infiltrados multilobares
▪ Confusão/desorientação
▪ Ureia ≥ 43 mg/dL
▪ Leucopenia (leucograma < 4.000 células/mm³)
▪ Trombocitopenia (plaquetometria < 1.000.000/mm³)
▪ Hipotermia (temperatura central < 36°C)
▪ Hipotensão que requer ressuscitação volêmica agressiva

Obs.: são necessários 1 critério maior ou 2 menores. ATS: American Thoracic Society; IDSA: Infectious Diseases Society of America; UTI: unidade de terapia intensiva.

TABELA 7 Escore SMART-COP

Critérios	Pontuação
PAS < 90 mmHg	2
PO_2 < 60 mmHg	2
pH < 7,35	2
Infiltrados multilobares	1
Albumina < 3,5 g/dL	1
FR > 30 irm	1
FC > 124 bpm	1
Confusão mental	1

FC: frequência cardíaca; FR: frequência respiratória; PAS: pressão arterial sistólica.

como o CURXO, são muito parecidos com aqueles já discutidos e não serão comentados.

Em nossa instituição, os escores utilizados para decisão de internar ou não o paciente em UTI são os IDSA/ATS e o SMART-COP.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

No caso de pacientes com infiltrados que sugerem pneumonia é sempre importante considerar outros diagnósticos alternativos. Muitas vezes o desaparecimento da imagem de pneumonia ocorre semanas após o final da antibioticoterapia, de forma que é necessário, caso esta ainda persista, avaliar possíveis diagnósticos diferenciais. A Tabela 10 sumariza os principais diagnósticos diferenciais da PAC.

TABELA 8 Escore REA-ICU

Características	Proporção	Pontos
Sexo masculino	1,47	1
Uma ou mais comorbidades	1,57	1
Frequência respiratória ≥ 30 ipm	1,70	1
Leucograma < 3.000/mm³ ou ≥ 20.000/mm³	1,71	1
Frequência cardíaca ≥ 125 bpm	1,73	1
Idade > 80 anos	1,76	1
Infiltrados multilobares ou derrame pleural	2,19	2
$SatO_2$ < 90% ou PaO_2 < 60 mmHg	2,35	2
pH arterial < 7,35	2,49	2
BUN ≥ 11 mmol/L	2,56	2
Sódio < 130 mEq/L	2,88	3

BUN: nitrogênio ureico sanguíneo.

TABELA 9 Classificação REA-ICU

Classificação	Pontuação	Risco de UTI ≤ 3 dias
I	≤ 3	1,3
II	4-6	7,1
III	7-8	12,2
IV	≥ 9	32,4

TABELA 10 Diagnósticos diferenciais da pneumonia adquirida na comunidade

1. Radiografia de tórax anormal
   - Insuficiência cardíaca com síndrome viral associada
   - Pneumonite por aspiração
   - Infarto pulmonar por tromboembolismo
   - Exacerbação aguda de fibrose pulmonar
   - Exacerbação aguda de bronquiectasias
   - Pneumonia eosinofílica aguda
   - Pneumonite de hipersensibilidade
   - Vasculite pulmonar
   - Lesão pulmonar induzida por cocaína ("pulmão de crack")
   - Pneumonia organizada criptogênica (antes BOOP)
   - Neoplasias
2. Radiografia de tórax normal
   - Exacerbação aguda de DPOC
   - Gripe
   - Bronquite aguda
   - Pertussis
   - Asma com síndrome viral associada

BOOP: bronquiolite obliterante com pneumonia em organização; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica.

TRATAMENTO

O manejo da pneumonia se baseia no diagnóstico correto, na pesquisa microbiológica eficaz, na avaliação de gravidade, na decisão do local de internação, na antibioticoterapia empírica, nos corticosteroides sistêmicos, na monitorização da resposta terapêutica e nos critérios para alta segura. Com esses fatores em mente e sistematizados, é possível dar o melhor cuidado possível para esses pacientes com morbimortalidade tão elevada.

De maneira prática e sistemática, ao se deparar com um paciente com suspeita de pneumonia, deve-se levar em conta algumas variáveis na tomada de decisão. A primeira seria a idade do paciente; caso ele tenha menos de 50 anos, deve-se interrogá-lo sobre doenças prévias, como insuficiência cardíaca, hepática ou renal, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), sequela de doenças neurológicas ou história de neoplasia recente ou em tratamento.

Caso o paciente não apresente nenhuma das comorbidades apresentadas, deve-se procurar sinais de alarme na apresentação clínica da doença, que são confusão mental, hipotensão, temperatura muito alta ou muito baixa, taquicardia, taquipneia, hipoxemia na oximetria de pulso ou infiltrado difuso na radiografia de tórax. A partir do momento em que não se identificam os fatores citados, o paciente é automaticamente classificado como de baixo risco e não necessita de exames complementares.

A conduta para pacientes de baixo risco é ambulatorial, desde que eles tenham plenas condições socioeconômicas de seguir o tratamento indicado e acesso fácil ao sistema de saúde para eventuais retornos. Nesses casos, se recomenda o uso de monoterapia com amoxicilina ou macrolídeo (azitromicina ou claritromicina) por 5 dias. Não há necessidade de pesquisa microbiológica de rotina, como também deve-se orientar quanto ao retorno ao serviço de saúde, caso haja piora dos sintomas ou se não houver melhora. O uso de amoxacilina é associada a maior número de pacientes com falha terapêutica.

A prescrição de quinolona respiratória (levofloxacino ou moxifloxacino) a esse grupo de pacientes não é recomendada e deve ser desencorajada, por conta da indução de resistência bacteriana e maior perfil de efeitos colaterais. No Brasil, essa recomendação ganha mais importância pela alta prevalência de infecção por *M. tuberculosis*, na qual o uso de quinolona respiratória pode negativar a pesquisa do bacilo, como também induzir perfis de resistência de difícil tratamento na micobactéria. O uso de quinolonas em pacientes ambulatoriais pode ser considerado na presença de fatores modificadores da doença, como hepatopatia grave e DPOC, entre outras situações.

Voltando à classificação dos pacientes, caso eles tenham mais de 50 anos, uma das comorbidades que aumentam o risco de desfechos desfavoráveis ou sinais de alarme de doença, recomenda-se prosseguir a abordagem com exames complementares a fim de calcular a gravidade de cada caso via PSI, como também utilizar o SMART-COP com o intuito de saber se haverá benefício com o suporte hemodinâmico ou respiratório intensivo (UTI).

Se, após coleta dos exames laboratoriais, o paciente for classificado como PORT II, ele pode ser conduzido da mesma forma que os de baixo risco, ou seja, tratamento ambulatorial com monoterapia. Por outro lado, se o paciente for classificado como PORT III, IV ou V, deve-se considerar internação hospitalar mesmo que seja por um curto período (24 a 48 h), como recomendado para os pacientes PORT III. A Figura 3 sumariza essa abordagem e é baseada nas diretrizes brasileiras e internacionais de pacientes com PAC.

O intervalo recomendado para o início da antibioticoterapia é de 4 h, porém, se o paciente apresenta instabilidade hemodinâmica ou franca insuficiência respiratória, o médico está autorizado a priorizar o início da antibioticoterapia precoce – e deve fazê-lo.

Apesar do intervalo de 4 h ser recomendado pela diretriz britânica e utilizado como critério de qualidade hospitalar, uma metanálise de estudos observacionais em pacientes estáveis clinicamente publicada no *Annals of Emergency Medicine* em 2008 não mostrou diferença de mortalidade com o início de antibioticoterapia precoce; por outro lado, a pressão para o início rápido da antibioticoterapia se associou a dificuldade no diagnóstico e maior prevalência de efeitos colaterais.

Nesse grupo de pacientes, recomenda-se terapia dupla, constituída por uma betalactâmico que seja estável a betalactamase (p. ex.: cefalosporinas a partir da segunda geração, amoxicilina/clavulanato...) associada a um macrolídeo. Como segunda opção, recomenda-se o uso das quinolonas respiratórias em monoterapia, sabendo que tais antibióticos apresentam boa cobertura tanto para os germes típicos quanto para os atípicos.

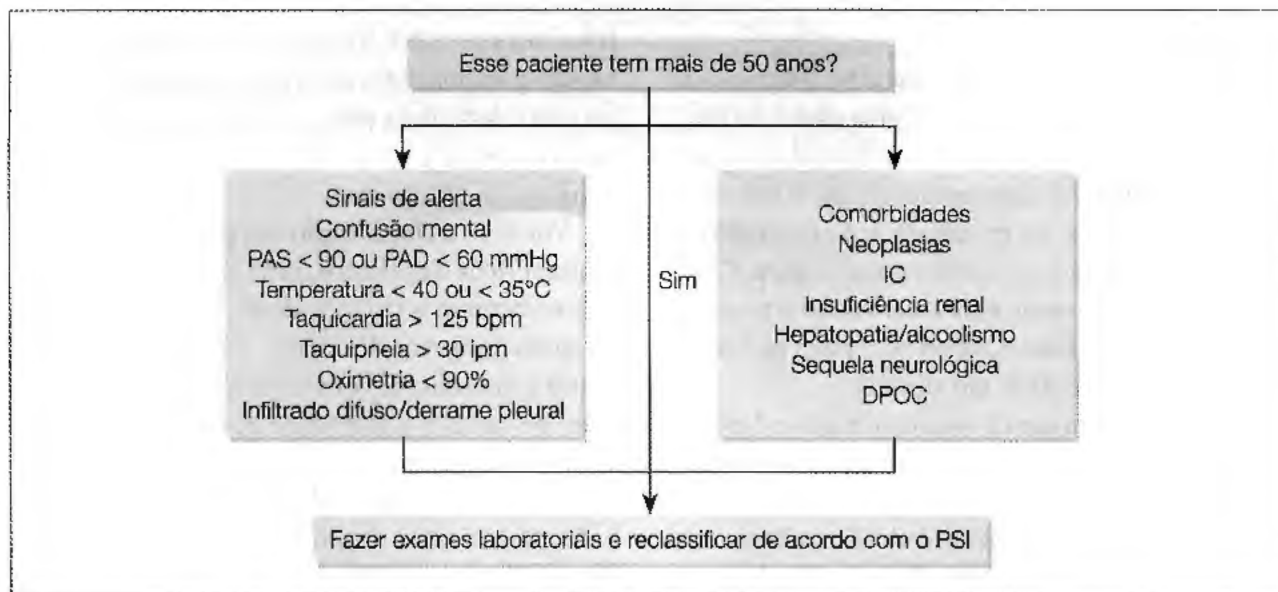


FIGURA 3 Manejo da pneumonia adquirida na comunidade.
DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; IC: insuficiência cardíaca; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica; PSI: *Pneumonia Severity Index*.

Nos últimos anos vários estudos têm sido realizados a fim de identificar o papel da associação dos macrolídeos no tratamento da pneumonia. O estudo de não inferioridade CAP-START publicado no *NEJM* em 2015 comparou três estratégias de tratamento, betalactâmico em monoterapia, betalactâmico mais macrolídeo ou fluoroquinolona, em 2.283 pacientes internados com pneumonia não grave, e o betalactâmico em monoterapia se mostrou não inferior, ou seja, foi igualmente eficaz. Por outro lado, outro ensaio clínico de não inferioridade publicado no *JAMA* comparou monoterapia à associação com macrolídeo em pacientes com pneumonia grave e não conseguiu provar a não inferioridade da monoterapia, pois os pacientes do grupo da monoterapia demoraram mais para apresentar estabilidade clínica.

Em 2017, foi publicada na revista *Infectious Diseases* uma metanálise de 5 ensaios clínicos randomizados entre pacientes com pneumonia que necessitaram internação hospitalar, a fim de responder à dúvida sobre o real benefício dos macrolídeos na terapia da pneumonia. A conclusão foi de que a terapia combinada reduziu as chances de falha terapêutica em comparação à monoterapia com betalactâmico, o que corrobora as diretrizes atuais. Outro fator aventado nos possíveis benefícios da terapia combinada com macrolídeo seria a imunomodulação pulmonar que essa classe de antibióticos é capaz de fazer.

Após realização de pesquisa microbiológica e início da antibioticoterapia empírica, deve-se considerar a prescrição de corticosteroides sistêmicos como terapia adjuvante nos pacientes internados por pneumonia. Nos últimos anos surgiram várias publicações a respeito do uso dos corticoides na pneumonia, e até na metanálise da *Cochrane* publicada no final de 2017 isso ainda gerava dúvida. Essa metanálise envolvendo cerca de 2.000 pacientes de 12 ensaios clínicos randomizados demonstrou que o corticoide reduziu o risco de morte de pacientes com PAC grave (NNT = 18) e reduziu a falha de tratamento precoce nos pacientes com pneumonia grave e não grave que necessitaram de internação, sem aumento de eventos adversos graves. A dose não ficou muito bem estabelecida por conta da heterogeneidade dos estudos, porém se recomenda prednisona 40 mg/dia por 5 dias para pacientes com via oral patente ou metilprednisolona 0,5 mg/kg de 12-12 h.

Tratamento em populações especiais

Pneumonias associadas aos cuidados de saúde

Existem algumas populações que merecem tratamento diferenciado no contexto da pneumonia, grande parte por causa das comorbidades e exposições de risco prévias. Ao considerar o local de tratamento e a antibioticoterapia a ser usada, deve-se pesquisar se aquele indivíduo apresenta comorbidades ou fatores de risco que aumentem a chance de falha terapêutica das terapias empíricas convencionais que foram citadas antes.

Para pacientes candidatos a tratamento ambulatorial, deve-se interrogar o uso de antimicrobianos nos últimos 90 dias, histórico de diabetes, insuficiência cardíaca e doença renal ou pulmonar crônica. Caso o paciente apresente um desses fatores, deve-se considerar o uso de betalactâmico associado ao macrolídeo; nesse caso, é recomendado que se dobre a dose da amoxicilina ou ampicilina a ser usada.

No caso dos pacientes com indicação de internação hospitalar, deve-se pesquisar fatores de risco para infecção por *Pseudomonas aeruginosa*, que são o uso de antibióticos endovenosos no último mês, internação por mais de 48 h na última semana, doença estrutural pulmonar (p. ex.: bronquiectasia) e neutropenia grave, sabendo que tais recomendações podem variar de acordo com a diretriz seguida. Se o paciente apresentar algum desses fatores de risco, deve-se prescrever um betalactâmico que tenha ação antipseudomonas (p. ex.: ceftazidime, cefepime, piperacilina/tazobactam...), não podendo esquecer da cobertura para germes atípicos que continua sendo indicada a esse tipo de paciente.

Na diretriz americana de 2005 foi introduzido um novo conceito para PAC, que foi a pneumonia associada a cuidados de saúde. Isso surgiu do fato de que essa população tinha altíssimos índices de mortalidade quando comparada com os pacientes que não tinham contato com serviços de saúde. Esses pacientes são os que moram em casa de repouso ou instituições de longa permanência, que foram internados ou usaram antibióticos nos últimos 90 dias, que fazem tratamento ambulatorial de escaras, que utilizam *homecare* ou fazem tratamento domiciliar endovenoso, que fazem hemodiálise, que são nutridos via sonda nasoenteral ou gastrostomia. Via de regra, são pacientes em contato frequente com o sistema de saúde. Os critérios que definem os pacientes com pneumonias associadas aos cuidados de saúde são sumarizados na Tabela 11.

A recomendação dessa diretriz é que esse grupo de pacientes receba antibioticoterapia empírica baseada na cobertura para germes hospitalares; porém, os estudos que tentaram verificar o benefício dessa estratégia de ampla cobertura para pacientes com pneumonia associada a cuidados de saúde falhou em demonstrar melhores desfechos e, pelo contrário, a maioria deles demonstrou aumento de mortalidade. Nossa recomendação é que com esse grupo de pacientes seja realizada cobertura ampla (antipseudomonas) apenas entre aqueles com risco de infecção por esse germe.

TABELA 11 Critérios para pneumonia associada aos cuidados de saúde

▪ Hospitalização por ≥ 2 dias durante os 90 dias anteriores
▪ Residência em um lar de idosos ou instalações de cuidados estendidos
▪ Uso a longo prazo da terapia endovenosa em casa, incluindo antibióticos
▪ Hemodiálise durante os últimos 30 dias
▪ Início de tratamento de feridas
▪ Membro da família com patógeno multirresistente
▪ Doença imunossupressora ou terapia imunossupressora
▪ Uso de antibióticos durante os 90 dias anteriores
▪ Incapacidade de deambulação e alimentação por tubo ou uso de agentes supressores de ácido gástrico

Pacientes com risco de agentes meticilino-resistentes

Os dados disponíveis sugerem que a incidência de patógenos multirresistentes em geral não é significativamente aumentada se três ou mais fatores de risco para pneumonias associadas aos cuidados de saúde não estão presentes. No entanto, os agentes meticilino-resistentes (MRSA) podem ser uma exceção. A presença de um fator de risco específico de MRSA (infecção prévia por MRSA ou colonização, hemodiálise a longo prazo, insuficiência cardíaca) e outro fator de risco específico para pneumonia pode justificar cobertura para agentes MRSA, embora esta não seja uma conduta de rotina em nosso pronto-socorro, exceto com pacientes muitos graves. A Tabela 12 cita os pacientes com risco de agentes MRSA.

TABELA 12 Características clínicas sugestivas de pneumonia adquirida na comunidade com agentes meticilino-resistentes (MRSA)

▪ Infiltrados cavitários ou necrose
▪ Aumento rápido de derrame pleural
▪ Hemoptise pura
▪ Influenza concomitante
▪ Neutropenia
▪ Exantema eritematoso
▪ Pústulas na pele
▪ Paciente jovem, previamente saudável
▪ Pneumonia grave durante os meses de verão

TABELA 13 Antibioticoterapia

Grupos de risco	Antibióticos
Baixo risco, hígidos e sem uso de ATB nos últimos 3 meses	Amoxicilina 500 mg 8/8 h Azitromicina 500 mg 1 x/d*
Baixo risco com comorbidades ou uso de ATB nos últimos 3 meses	Amoxicilina 1 g 8/8 h + azitromicina 500 mg 1 x/d Levofloxacino 500 mg 1 x/d
Risco intermediário	Amoxicilina 1 g 8/8 h + azitromicina 500 mg 1 x/d Levofloxacino 500 mg 1 x/d
Alto risco	Ceftriaxona 1 g 12/12 h + azitromicina 500 mg 1 x/d Levofloxacino 500 mg 1 x/d
Risco de *Pseudomonas*	Ceftazidima 2 g 8/8 h + levofloxacino 750 mg 1 x/d ou azitromicina 500 mg 1 x/d Cefepime 2 g 8/8 h + levofloxacino 750 mg 1 x/d ou azitromicina 500 mg 1 x/d Piperacilina/tazobactam 4,5 g 6/6 h + levofloxacino 750 mg 1 x/d ou azitromicina 500 mg 1 x/d Meropenem 1 g 8/8 h + levofloxacino 750 mg 1 x/d ou azitromicina 500 mg 1 x/d

* Azitromicina pode ser substituída por claritromicina 500 mg VO/IV 12/12 h. ATB: antibioticoterapia.

Monitorização da resposta terapêutica e critérios para alta segura

A monitorização da resposta terapêutica pode ser realizada tanto com critérios clínicos quanto com biomarcadores – ultimamente a procalcitonina vem sendo bastante discutida nesse contexto. Os sinais clínicos a serem avaliados durante a internação por pneumonia são os sinais vitais, oximetria de pulso, *status* mental e capacidade de se alimentar sem ajuda. Na Tabela 14 estão designados os critérios clínicos de resposta terapêutica.

A proteína C-reativa é um reagente de fase aguda que, quando usado da forma correta, consegue ajudar na monitorização da resposta terapêutica. A recomendação é de que ela seja solicitada na entrada do paciente, além de que esse valor seja usado como indicador basal e após 48 a 72 h seja solicitada de novo. Deve-se comparar esses 2 valores e, se houver queda dos níveis séricos, a evidência é de que o paciente está respondendo à antibioticoterapia. A procalcitonina (PCT) tem o mesmo fim e parece ser mais específica para infecções da via aérea inferior; a particularidade é que a PCT pode ser usada como critério para suspensão da antibioticoterapia caso haja redução a níveis menores que 0,5 mcg/L ou 80% do valor máximo.

TABELA 14 Critérios clínicos de resposta terapêutica na pneumonia adquirida na comunidade

▪ Temperatura < 37,5°C
▪ Frequência respiratória < 24 ipm
▪ Frequência cardíaca < 100 bpm
▪ Pressão sistólica ≥ 90 mmHg
▪ $SatO_2$ ≥ 90%
▪ Retorno ao *status* mental de base
▪ Capacidade de se alimentar sem assistência

Se o paciente apresentar sinais de melhora clínica e se mostrar capaz de ingestão por via oral, é recomendado trocar a antibioticoterapia da via endovenosa para via oral o quanto antes. Nesse momento, deve-se realizar a avaliação global dos sinais vitais, da necessidade de oxigenioterapia, da ausência de exacerbação de doenças de base (p. ex.: asma, ICC, DPOC...); caso o paciente esteja com sinais vitais estáveis, além de apresentar retorno ao *status* basal mental, doenças de base compensadas, saturação > 90% em ar ambiente, deve-se considerar a alta hospitalar, sem necessidade de observação após a troca de antibioticoterapia (ATB) da via IV para VO.

Outro ponto importante no momento da alta é explicar para o paciente a história natural da pneumonia e o que pode acontecer nos próximos dias a meses. Deve-se esclarecer que os sintomas vão melhorar gradativamente e que dependem da gravidade inicial do quadro, como também é preciso orientar o retorno ao serviço de saúde caso haja piora ou reincidência dos sintomas. A seguir estão explicitados os pontos que devem ser abordados com relação à resolução dos sintomas:

- 1 semana: febre deve ter resolvido.
- 4 semanas: dor torácica e escarro devem ter reduzido.
- 6 semanas: tosse e dispneia devem ter melhorado.
- 3 meses: a maioria dos sintomas devem estar resolvidos, porém fadiga pode se manter.
- 6 meses: a maioria das pessoas deve voltar ao *status* basal.

Manejo da falha terapêutica

Existem divergências quanto às definições de falha ou fracasso terapêutico; de modo geral, a piora, não melhora ou o retorno dos sintomas que fi-

zeram o paciente procurar o serviço de saúde podem ser considerados falha terapêutica. Nesse momento, deve-se realizar nova história clínica detalhada, procurando por fatores que possam estar associados à falha terapêutica, como também investigar a possibilidade do diagnóstico de pneumonia estar errado, o que é muito comum. Deve-se ter em mente que a antibioticoterapia não deve ser alterada nas primeiras 72 h de internação, a não ser que exista um diagnóstico microbiológico alternativo (após resultado de culturas).

A tomografia de tórax está indicada nos casos de falha terapêutica para melhor caracterização da lesão pulmonar, pesquisa de complicações (derrame pleural ou abscesso pulmonar), diagnósticos diferenciais ou doenças pulmonares associadas (neoplasia, congestão, embolia pulmonar, doenças inflamatórias como vasculite, entre outras...). Nesse momento também é mandatória a pesquisa de infecção por HIV e, caso exista epidemiologia sugestiva, a coleta de baciloscopias seriadas. Outro exame de extrema relevância nesse contexto, em especial com pacientes imunossuprimidos, é a endoscopia respiratória com lavado broncoalveolar.

Na Figura 4 está o fluxograma recomendado pela Sociedade Brasileira de Pneumologia para casos de pneumonia com resposta terapêutica inadequada.

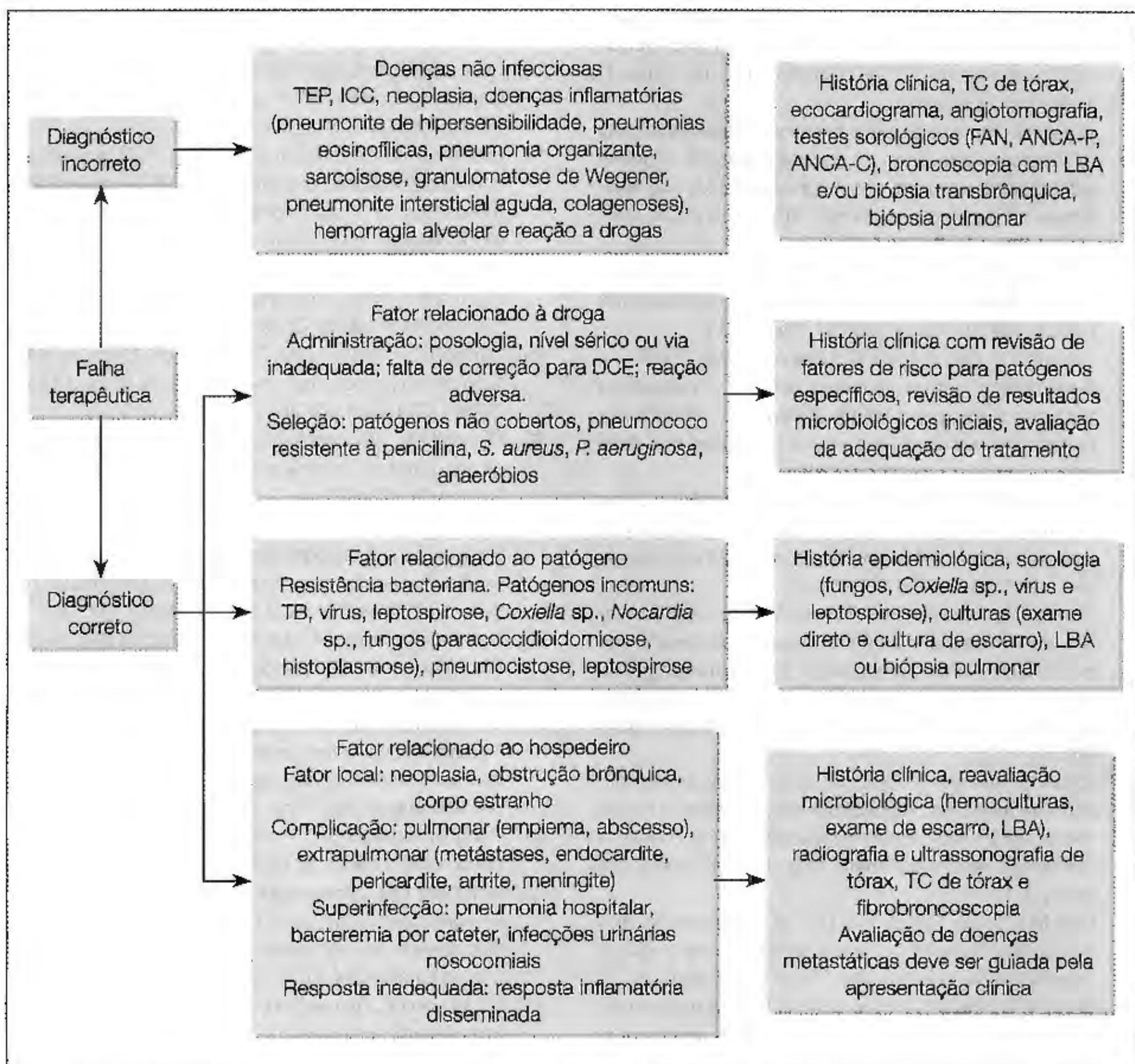


FIGURA 4 Manejo da falha terapêutica na pneumonia.
ANCA: *antineutrophil cytoplasmic antibody*; DCE: depuração de creatinina; FAN: fator antinuclear; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; LBA: lavado broncoalveolar; TB: tuberculose; TC: tomografia computadorizada; TEP: tromboembolismo pulmonar.

INDICAÇÕES DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR, TERAPIA INTENSIVA E SEGUIMENTO

As indicações de internação hospitalar e de recursos de terapia intensiva já foram discutidas durante o capítulo. Em pacientes com pneumonia, deve-se verificar a resolução dos infiltrados algumas semanas após o final do tratamento para não se perder diagnósticos alternativos, como pneumonia criptogênica. Com pacientes idosos ou de risco, deve-se considerar a vacinação para pneumococos e influenza.

LITERATURA RECOMENDADA

1. ACR Appropriateness Criteria® acute respiratory illness in immunocompetent patients. | National Guideline Clearinghouse. Disponível em: https://www.guideline.gov/summaries/summary/47676?.
2. Albaum MN, Hill LC, Murphy M, et al. Interobserver reliability of the chest radiograph in community-acquired pneumonia. PORT Investigators. Chest. 1996;110(2):343-50.
3. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171(4):388-416.
4. Attridge RT, Frei CR, Restrepo MI, et al. Guideline-concordant therapy and outcomes in healthcare-associated pneumonia. Eur Respir J. 2011;38(4):878-87.
5. Carratalà J, Garcia-Vidal C, Ortega L, et al. Effect of a 3-step critical pathway to reduce duration of intravenous antibiotic therapy and length of stay in community-acquired pneumonia: A randomized controlled trial. Arch Intern Med. 2012;172(12):922-8.
6. Charles PGP, Wolfe R, Whitby M, et al. SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis. 2008;47(3):375-84.
7. Corrêa RA, Lundgren FLC, Pereira-Silva JL, et al. Diretrizes brasileiras para pneumonia adquirida na comunidade em adultos imunocompetentes – 2009* Brazilian guidelines for community-acquired pneumonia in immunocompetent adults – 2009. J Bras Pneumol. 2009;35(6):574-601.
8. Eljaaly K, Alshehri S, Aljabri A, et al. Clinical failure with and without empiric atypical bacteria coverage in hospitalized adults with community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis. 2017;17(1):1-7.
9. Fine MJ, Stone RA, Singer DE, et al. Processes and outcomes of care for patients with community-acquired pneumonia. Arch Intern Med. 1999;159(9):970.
10. Garin N, Genné D, Carballo S, et al. β-lactam monotherapy vs β-Lactam-macrolide combination treatment in moderately severe community-acquired pneumonia. JAMA Intern Med. 2014;174(12):1894.
11. Griffin MR, Zhu Y, Moore MR, Whitney CG, Grijalva CG. U.S. hospitalizations for pneumonia after a decade of pneumococcal vaccination. N Engl J Med. 2013;369(2):155-63.
12. Jain S, Self WH, Wunderink RG, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. adults. N Engl J Med. 2015;373(5):415-27Johnstone J, Nerenberg K, Loeb M. Meta-analysis: proton pump inhibitor use and the risk of community-acquired pneumonia. Aliment Pharmacol Ther. 2010;31(11):1165-77.
13. Kaziani K, Sotiriou A, Dimopoulos G. Duration of pneumonia therapy and the role of biomarkers. Curr Opin Infect Dis. 2017;30(2):221-5.
14. Kett DH, Cano E, Quartin AA, et al. Implementation of guidelines for management of possible multidrug-resistant pneumonia in intensive care: an observational, multicentre cohort study. Lancet Infect Dis. 2011;11(3):181-9.
15. Le Bel J, Hausfater P, Chenevier-Gobeaux C, et al. Diagnostic accuracy of C-reactive protein and procalcitonin in suspected community-acquired pneumonia adults visiting emergency department and having a systematic thoracic CT scan. Crit Care. 2015;19(1):366.
16. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. Intensive Care Med. doi:10.1007/s00134-018-5085-0.
17. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. Thorax. 2003;58(5):377-82.
18. Llamas-Álvarez AM, Tenza-Lozano EM, Latour-Pérez J. Accuracy of lung ultrasonography in the diagnosis of pneumonia in adults. Chest. 2017;151(2):374-82.
19. Longo DL, Musher DM, Thorner AR, Debakey ME. Community-acquired pneumonia. N Engl J Med. 2014;17371(23):1619-28.
20. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Community-acquired pneumonia in adults. IDSA. 2007;44 Suppl 2(Suppl 2):S27-S72.
21. Musher DM, Roig IL, Cazares G, Stager CE, Logan N, Safar H. Can an etiologic agent be identified in adults who are hospitalized for community-acquired pneumonia: Results of a one-year study. J Infect. 2013;67(1):11-8.
22. Nathan RV, Rhew DC, Murray C, Bratzler DW, Houck PM, Weingarten SR. In-hospital observation after antibiotic switch in pneumonia: a national evaluation. Am J Med. 2006;119(6):512.e1-512.e7.
23. Postma DF, van Werkhoven CH, van Elden LJR, et al. Antibiotic Treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults. N Engl J Med. 2015;372(14):1312-23.
24. Prina E, Ranzani OT, Torres A. Community-acquired pneumonia. Lancet. 2015;386(9998):1097-108.
25. Rothberg MB, Zilberberg MD, Pekow PS, et al. Association of guideline-based antimicrobial therapy and outcomes in healthcare-associated pneumonia. J Antimicrob Chemother. 2015;70(5):1573-9.
26. Roughead EE, Ramsay EN, Pratt NL, Ryan P, Gilbert AL. Proton-pump inhibitors and the risk of antibiotic use and hospitalisation for pneumonia. Med J Aust. 2009;190(3):114-6.
27. Seagraves T, Gottlieb M. Are corticosteroids beneficial in the treatment of community-acquired pneumonia?

Ann Emerg Med. 2018. doi:10.1016/j.annemergmed.2018.05.001.

28. Stern A, Skalsky K, Avni T, Carrara E, Leibovici L, Paul M. Corticosteroids for pneumonia. Cochrane Database Syst Rev. December 2017. doi:10.1002/14651858.CD007720.pub3.
29. Torres A, Peetermans WE, Viegi G, Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. Thorax. 2013;68(11):1057-65.
30. (UK) NCGC. Pneumonia. National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25520986.
31. WHO. The top 10 causes of death. WHO. 2017. Disponível em: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/. Acesso: 11.09.2017.
32. Wunderink RG, Waterer GW. Community-acquired pneumonia. N Engl J Med. 2014;370(6):543-51.
33. Yu KT, Wyer PC. Evidence behind the 4-hour rule for initiation of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia. Ann Emerg Med. 2008;51(5):651-662.e2.
34. Wunderink RG, Waterer GW. Community-Acquired Pneumonia. N Engl J Med. 2014;370(6):543-551. doi:10.1056/NEJMcp1214869.

49

Pneumonites e pneumonias por aspiração e abscesso pulmonar

Patrick Aureo Lacerda de Almeida Pinto
Lucas Oliveira Marino
Alfredo Nicodemos da Cruz Santana
Rodrigo Antonio Brandão Neto

Pontos importantes

- As síndromes aspirativas pulmonares incluem a pneumonite por aspiração, a pneumonia por aspiração e o abscesso pulmonar.
- A pneumonite aspirativa (síndrome de Mendelson) é uma lesão química decorrente da aspiração do conteúdo gástrico (ácido), que promove uma lesão da mucosa traqueal/brônquica e do parênquima pulmonar, e que não necessariamente está associada a infecções bacterianas.
- As pneumonias aspirativas geralmente acometem pacientes com doença neurológica ou com alteração do nível de consciência ou da deglutição, associando-se a sinais/sintomas sugestivos de infecção.
- A radiografia de tórax é o primeiro exame indicado, sendo a tomografia de tórax realizada em casos duvidosos e se houver abscesso pulmonar associado, para delimitação da lesão.
- Na pneumonite química, não é necessário uso de antibióticos; o tratamento é de suporte e aspiração da via aérea, se a aspiração foi presenciada.
- Em pacientes sem abscesso pulmonar ou periodontite ou com expectoração pútrida e pneumonia por aspiração, o tratamento pode dispensar cobertura anaeróbica.
- Na suspeita de infecção por anaeróbios, a combinação de clindamicina e ceftriaxona é de escolha, e o tratamento é realizado por 7 a 14 dias.
- O tratamento de abscessos pulmonares é realizado por 14 a 28 dias com a terapia antibiótica isolada, tendo sucesso em 80% dos casos.
- Indicações de cirurgia em abscesso pulmonar incluem hemoptise significativa, falha no tratamento clínico e abscessos > 5-6 cm.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

A pneumonia (BCP) aspirativa refere-se a um processo infeccioso resultante de entrada anormal de fluido, partículas ou secreção endógena nas vias aéreas inferiores, o que geralmente decorre de aspiração de grande quantidade de bactérias (rebaixamento do nível de consciência) e/ou de alterações nos mecanismos de defesa (fechamento da glote, deglutição, reflexo de tosse, *clearance* mucociliar, refluxo gastroesofágico, sonda nasogástrica, endoscopia/broncoscopia, extubação recente).

A aspiração também pode gerar outras síndromes pulmonares, como a pneumonite química aspirativa, a pneumonia por aspiração e o abscesso pulmonar. A pneumonite aspirativa (síndrome de Mendelson) é uma lesão química decorrente da acidez gástrica, causando lesão do epitélio da mucosa traqueal brônquica e do parênquima pulmonar. A síndrome de Mendelson não é necessariamente associada a infecções bacterianas.

A pneumonia lipoídica é uma rara síndrome associada à aspiração de conteúdo gorduroso, na qual pode ocorrer obstrução de vias aéreas, causando asfixia. Os abscessos pulmonares são outra complicação das aspirações pulmonares, evoluindo com lesão necrótica do parênquima pulmonar, manifestados radiologicamente como nódulo/massa pulmonar, com ou sem nível líquido evidente na radiografia de tórax.

A incidência exata de pneumonia e pneumonite por aspiração é difícil de quantificar. Estima-se que representem 5 a 15% das pneumonias adquiridas na comunidade (PAC) na população geral, até 20% das PAC em idosos e a maiorias das pneumonias associadas aos cuidados de saúde. A verdadeira incidência da pneumonia por aspiração pode ser

maior, devido à observação de que aproximadamente 50% dos adultos normais e 70% dos idosos apresentam aspiração durante o sono.

Outra população com alto risco de pneumonia por aspiração é o paciente em estado crítico e com antecedente de doença do refluxo gastroesofágico, pois fatores como posição de decúbito dorsal prolongado, gastroparesia, entubação endotraqueal, suporte ventilatório e sondas nasogástrica ou orogástrica predispõem a aspiração.

A pneumonite por aspiração é geralmente associada a um nível deprimido de consciência, que permite a regurgitação de conteúdos gástricos e inibe os reflexos das vias aéreas superiores de proteção e prevenção da aspiração. Nesse caso, o paciente usualmente é jovem, tem um estado mental alterado devido a uso de drogas recreacionais ou terapêuticas e regurgita um volume significativo do conteúdo gástrico.

FATORES DE RISCO PARA ASPIRAÇÃO E FISIOPATOLOGIA

A colonização da orofaringe com bactérias patogênicas ou outras condições que prejudicam a deglutição facilitam a ocorrência de aspiração. A incidência de aspiração é maior em pacientes com demência ou acidente vascular cerebral e o risco de infecção é agravado pela má higiene bucal – que leva à colonização da orofaringe –, pela colocação de sonda nasogástrica e pelo uso de sedativos e drogas neurolépticas. Embora muitos desses pacientes tenham evidência de aspiração com disfagia, vômitos ou tosse enquanto comem, até um terço deles apresentam aspiração silenciosa, sem evidências de tosse ou vômito.

A aspiração tem um impacto significativo na morbimortalidade em pacientes em instalações de cuidados de longo prazo. A Tabela 1 apresenta os principais fatores de risco para aspiração.

O desenvolvimento de pneumonia por aspiração depende do volume e do pH do conteúdo aspirado. O consenso geral é que aspiração de conteúdo gástrico com pH < 2,5 e volume de 0,3 a 0,4 mL/kg (20 a 30 mL em adultos) é necessária para desenvolver a pneumonite química. Deve-se lembrar de que, em pacientes internados em UTI, o uso de antiácidos e bloqueadores H2 aumenta o risco de colonização bacteriana e pneumonia por aspiração. A lesão produzida pela aspiração de ácido é iniciada por um efeito corrosivo direto, seguido de uma resposta inflamatória que atinge seu pico em 4 a 6 h. Muitos dos sintomas de aspiração são explicados pela resposta inflamatória ao material infeccioso ou irritante. Citocinas pró-inflamatórias aumentam a permeabilidade capilar e geram a presença de fluido e células inflamatórias na área de irritação. Essas reações podem se manifestar clinicamente como tosse, dor torácica pleurítica, febre e achados radiológicos. Em pacientes críticos, outros fatores de risco incluem gastroparesia, posição supina prolongada e sedação. A videofluoroscopia da deglutição pode predizer o risco de desenvolvimento de pneuminia aspirativa.

A aspiração de material sólido ou muito viscoso, que acaba por bloquear as vias aéreas, pode resultar em asfixia.

O potencial para aspirar bactérias patogênicas é aumentado em pacientes com doença periodontal, com colonização crônica das vias aéreas superiores e com condições como obstrução intestinal.

Em pacientes com abscesso pulmonar, os patógenos mais frequentemente isolados são anaeróbios, *S. aureus* e *Klebsiella pneumoniae*. Já em pacientes imunocomprometidos, a *Nocardia* é que pode causar abscesso pulmonar.

ACHADOS CLÍNICOS

O achado cardinal para o diagnóstico das síndromes aspirativas é a presença de pneumonia ou pneumonite associada a um fator precipitante importante, como rebaixamento do nível de consciência ou al-

TABELA 1 Principais fatores de risco para pneumonias aspirativas e abscesso pulmonar

- Uso de álcool e drogas ilícitas
- *Overdose* de drogas terapêuticas
- Uso de drogas sedativas
- Sedação
- Anestesia geral
- Doenças neurológicas agudas, especialmente com o envolvimento do tronco cerebral com disfagia
- Traumatismo craniano
- Doenças neurológicas crônicas com comprometimento de consciência, principalmente a demência
- Funções glóticas prejudicadas
- Intubação emergencial
- Doença periodontal e má higiene oral
- Refluxo gastroesofágico
- Dismotilidade esofágica ou obstrução
- Sondas nasogástrica e orogástrica
- Fístula traqueobrônquica
- Idade avançada
- Debilidade crônica
- Contraturas com extensão do pescoço
- Uso de bloqueadores H_2, inibidores da bomba de prótons (aumento da colonização gástrica ou esofágica)

teração da deglutição. Episódio presenciado de aspiração ajuda significativamente no diagnóstico.

Os sintomas são extremamente variáveis, desde tosse seca e leve dispneia até quadro de insuficiência respiratória aguda ou choque séptico. A maioria dos pacientes tem um quadro arrastado de tosse e febre, por vezes vespertina, com piora progressiva do estado geral.

Os pacientes frequentemente apresentam complicações pleurais como derrame pleural e empiema. Assim, achados como diminuição do murmúrio vesicular e egofonia aumentam a suspeita. Na presença de derrame pleural, é obrigatória a realização de toracocentese diagnóstica.

As manifestações variam de acordo com o tipo de síndrome aspirativa.

Pneumonia aspirativa e pneumonite aspirativa

A pneumonia aspirativa é a infecção do parênquima pulmonar por bactérias patogênicas devido à aspiração de grande quantidade de conteúdo gástrico e/ou orofaríngeo. Ocorre geralmente quando as funções imunes e mecânicas do pulmão são prejudicadas ou grande quantidade de bactérias é inoculada. A pneumonite aspirativa é, por sua vez, a lesão química induzida pela aspiração de conteúdo ácido do trato gastrointestinal, tendo como características:

- Processo inflamatório agudo, com infiltrado pulmonar.
- Caráter inicialmente estéril.
- Infecção, quando presente, geralmente polimicrobiana e correspondente à flora orofaríngea:
  - Adquirida na comunidade: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, enterobactérias, anaeróbios. Os anaeróbios costumam ser isolados em processos mais arrastados (abscesso pulmonar, empiema) e possuem papel incerto no quadro agudo.
  - Adquirida no hospital: *S. aureus*, germes multirresistentes (MDR), especialmente bacilos Gram-negativos (*Enterobacteriaceae*).

O quadro clínico das pneumonias e pneumonites aspirativas pode ser similar ao de outras formas de pneumonia, porém com curso mais indolente.

Abscesso pulmonar

É definido como uma coleção circunscrita, que resulta da necrose do parênquima pulmonar induzida por uma infecção bacteriana, sendo o abscesso pulmonar a evolução clínica da pneumonia necrotizante. Representa a principal complicação da pneumonia aspirativa e se tornou bem menos comum após o início da era antibiótica. Outros mecanismos de surgimento de abscesso pulmonar são:

- Embolia séptica por endocardite de válvulas direitas.
- Disseminação hematogênica de tromboflebite séptica. Nesses casos, geralmente são múltiplos e envolvem áreas não contíguas do pulmão.
- Desenvolvimento de microrganismos aeróbios e anaeróbios (mais comumente).

A Tabela 2 resume os principais microrganismos encontrados em pacientes com abscesso pulmonar.

Deve-se lembrar de que, geralmente, as infecções por agentes anaeróbios são polimicrobianas, já aquelas por aeróbios são monomicrobianas.

O quadro clínico costuma ser arrastado, com perda de peso, sudorese noturna, tosse com expectoração purulenta de odor fétido e hemoptise. No exame físico, pode haver baqueteamento digital, febre, dentes em mau estado de higiene e, na ausculta, pode haver sopro cavernoso. O quadro pode se mostrar de forma mais aguda nas pneumonias necrotizantes causadas por *K. pneumoniae* e *S. aureus*, com febre alta e leucocitose e com extensão precoce para o espaço pleural. A expectoração com vômica matinal era um achado classicamente descrito, mas raro nos dias atuais.

A Tabela 3 apresenta os principais achados clínicos nas diferentes síndromes aspirativas.

EXAMES COMPLEMENTARES

A radiografia de tórax posteroanterior (PA) e de perfil é o exame inicial na avaliação desses pacien-

TABELA 2 Agentes microbianos associados a abscesso pulmonar

Microrganismos responsáveis	
Bactérias anaeróbias	*Peptostreptococcus, Prevotella, Bacteroides, Fusobacterium*
Bactérias aeróbias	*Streptococcus milleri, Streptococcus* do grupo A, *S. aureus, K. pneumoniae, E. coli, Pseudomonas aeruginosa*
Micobactérias	Principalmente *M. tuberculosis*
Parasitas	*Entamoeba hystolytica, Paragonimus westermani*
Fungos	*Aspergillus, Blastomyces, Histoplasma*
Nocardia	Principalmente em imunossuprimidos

TABELA 3 Achados clínicos das principais síndromes aspirativas

Pneumonite aspirativa	▪ Pacientes jovens com rebaixamento do nível de consciência ▪ Episódio presenciado de aspiração ▪ Quadro clínico variável, desde sintomas respiratórios leves até insuficiência respiratória e óbito ▪ Usualmente sem febre ou sinal de infecção bacteriana
Pneumonia aspirativa	▪ Pacientes idosos, com doença neurológica ou institucionalizados ▪ Febre, tosse, expectoração, dispneia, crepitação ao exame físico
Abscesso pulmonar	▪ Etilistas com dentes em mau estado de conservação ▪ Sintomas subagudos de febre, perda de peso e tosse produtiva por semanas ▪ Halitose e expectoração pútrida

tes. As alterações radiológicas geralmente acometem as regiões gravidade-dependentes no momento da aspiração. Assim, se o paciente estava em posição ortostática, geralmente são acometidos os segmentos basais dos lobos inferiores. A radiografia de tórax tem importância também como preditora de desfecho, pois abscessos > 5 cm têm maior chance de falência da terapia antibiótica.

A tomografia computadorizada (TC) de tórax é indicada em casos duvidosos e pode caracterizar melhor os abscessos pulmonares e suas complicações.

Os exames laboratoriais indicados são semelhantes aos realizados em pacientes com pneumonias e incluem hemograma completo, glicemia, ureia, creatinina, sódio e potássio. A gasometria arterial é indicada em pacientes com dispneia e provas inflamatórias e pode ser útil principalmente em pacientes sépticos. Em pacientes com indicação de internação, é recomendada a coleta de hemoculturas e, em pacientes entubados, a realização de broncoscopia com lavado broncoalveolar é útil. Cultura aeróbia de escarro deve ser solicitada, sendo que a presença de numerosos neutrófilos e flora mista sugere pneumonia aspirativa. Infelizmente, a cultura anaeróbia do escarro é invariavelmente contaminada por flora oral e não é válida para diagnóstico microbiológico, a não ser que seja colhida por aspirado transtraqueal, por punção transtorácica ou do líquido pleural.

A Tabela 4 aborda os principais exames complementares indicados em pacientes com síndromes aspirativas pulmonares.

TABELA 4 Exames complementares na avaliação das principais síndromes aspirativas

Qualquer caso sintomático	Radiografia de tórax em PA e perfil
Evolução prolongada (sem resposta clínica após duas semanas de antibiótico ou piora do quadro clínico e radiológico na vigência de tratamento)	Pesquisa e culturas de agentes etiológicos no escarro (considerar micobactérias) Considerar tomografia de tórax Considerar broncoscopia
Insuficiência respiratória grave, necessidade de ventilação mecânica, choque séptico, PAO_2/FiO_2 < 250, envolvimento de mais de um lobo, pressão arterial sistólica < 90 mmHg, pressão arterial diastólica < 60 mmHg	Função renal e hepática, hemograma e gasometria arterial Hemoculturas Considerar broncoscopia com coleta de amostra de trato respiratório Considerar tomografia de tórax

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de pneumonias aspirativas pode ser realizado com certeza quando o paciente apresenta risco presumido ou aspiração documentada associados a:

- Hipoxemia nova, febre, taquipneia ou leucocitose.
- Infiltrado pulmonar em regiões pulmonares gravidade-dependentes (raio X ou TC).
- Segmento posterior de lobos superiores e segmentos superiores de lobos inferiores (depende da posição em que ocorreu a aspiração).

Quanto ao diagnóstico de abscesso pulmonar, afirma-se:

- Pode ser realizado a partir de achados clínicos característicos associados à presença de cavidade no exame de imagem (radiografia ou TC), com paredes espessadas e nível hidroaéreo, podendo ou não existir infiltrado pulmonar ao redor da lesão.
- A tomografia é mais acurada na identificação de pequenos abscessos, diferenciação entre empiema e abscesso (um terço dos abscessos estão associados a empiema) e identificação de neoplasia.
- A American Thoracic Society recomenda TC nos casos de pneumonia não responsiva a antibióticos, a fim de identificar complicações e definir melhor as lesões anatômicas associadas.
- Assim como na pneumonia aspirativa, o diagnóstico microbiológico é difícil devido à contaminação por germes da flora oral. Dessa for-

ma, a cobertura para anaeróbios deve ser realizada de forma empírica.
- Hemoculturas são raramente positivas em pacientes com abscesso pulmonar.
- No Brasil, a pesquisa e cultura para *M. tuberculosis* está sempre indicada nesses casos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

As pneumonites apirativas e pneumonias por aspiração entram no diagnóstico diferencial de quadros com infiltrados pulmonares com tuberculose, histoplasmose, sarcoidose, embolia pulmonar e pneumonias. O diagnóstico diferencial abrange:
- Pneumonite química.
- Pneumonia adquirida na comunidade.
- Pneumonia associada a ventilação mecânica e pneumonia hospitalar.
- Fibrose pulmonar.
- Obstrução de via aérea.

O abscesso pulmonar, por sua vez, manifesta-se frequentemente como lesões cavitadas. Diagnósticos diferenciais dessas lesões cavitadas pulmonares incluem:
- Empiema.
- Embolia séptica.
- Neoplasias (primário de pulmão, tumor metastático, linfoma não Hodgkin).
- Infarto pulmonar (secundário a embolia pulmonar).
- Pneumonia necrotizante (sem formação de abscesso pulmonar).
- Tuberculose, nocardiose, actinomicose, infecção fúngica e parasitária.
- Vasculites:
  - Granulomatose com poliangeíte.
  - Acometimento pulmonar da artrite reumatoide.
- Bronquiectasias.
- Bolha pulmonar, *blebs* e cistos.
- Trauma.

A Tabela 5 apresenta os diagnósticos diferenciais em pacientes com síndromes aspirativas.

TRATAMENTO

Infelizmente, a evidência científica é relativamente pobre para guiar a antibioticoterapia ideal nesses casos. Nos casos de pneumonite química aspirativa, se presenciada a aspiração, deve-se imediatamente tentar aspirar o conteúdo gástrico. Intubação orotraqueal e suporte ventilatório podem ser necessários, já o uso de corticoides é controverso.

Em pacientes com desenvolvimento de infiltrado radiológico novo após 48-72 horas do evento, é possível ter infecção bacteriana associada. Nesse caso, orienta-se coletar cultura de secreção traqueal, se possível, e considerar antibioticoterapia.

Deve-se ter em mente que a melhor evidência para cobertura empírica de anaeróbios é restrita aos casos em que há abscesso pulmonar/pneumonia necrotizante. Tratamento à base de ceftriaxona com macrolídeo pode ser utilizado se não existirem fa-

TABELA 5 Diagnósticos diferenciais das síndromes pulmonares aspirativas

Pneumonite aspirativa	■ Pneumonia aspirativa: presença de sinais sugestivos de infecção como leucocitose, febre, tosse produtiva e relativamente tardia com relação ao evento de aspiração – até 48 horas ■ Embolia pulmonar: quadro agudo de dispneia, em geral com hipoxemia e fator de risco para trombose, como neoplasia ou uso de anticoncepcional ■ Tuberculose: quadro subagudo de infecção, quadro consumptivo presente, imagem radiológica de predomínio apical ■ Carcinomas pulmonares: principalmente bronquioloalveolar, que se manifesta como infiltrado alveolar, eventualmente multifocal e com crescimento lento ■ Congestão pulmonar de origem cardíaca: outros sinais de IC associados são edema de membros inferiores, estase jugular, aumento de área cardíaca e ECG alterado ■ Bronquiectasias com exacerbação infecciosa: quadro de supuração exuberante, com episódios de infecção pulmonar de repetição ■ Sarcoidose: sintomas pulmonares pouco exuberantes, eventualmente associados a linfonodomegalias mediastinais e hilares ■ Pneumonia organizante criptogênica (BOOP ou COP): doença inflamatória pulmonar de várias etiologias, caracterizando-se por infiltrados pulmonares migratórios ■ Pneumonia de hipersensibilidade (PH): quadro agudo associado a exposição a antígenos inalatórios, notadamente como mofo e fezes de aves ■ Granulomatose de Wegener: vasculite pulmonar associada a ANCA-c; cursa com infiltrado pulmonar, hemorragia alveolar e queda de Hb, Ht

(continua)

TABELA 5 Diagnósticos diferenciais das síndromes pulmonares aspirativas *(continuação)*

Pneumonia aspirativa	▪ Pneumonite aspirativa: infiltrado alveolar agudo sem estigmas infecciosos, com relação temporal muito próxima ao evento de aspiração ▪ Demais diagnósticos previamente citados
Abscesso pulmonar	▪ Tuberculose: apresentação com cavitação de predomínio em lobos superiores ▪ Carcinoma pulmonar: principalmente os subtipos escamoso e grande, com células que podem evoluir com escavação. Sem achados infecciosos ▪ Embolia pulmonar com áreas de infarto e necrose ▪ Lesões endobrônquicas: variadas etiologias, sendo as mais comuns os corpos estranhos (na infância), estenoses brônquicas primárias ou secundárias e tumores endobrônquicos, como o tumor carcinoide ▪ Bronquiectasias ▪ Endocardite com embolia séptica: múltiplos abscessos pulmonares seguindo eixo vascular ▪ Empiema: diagnóstico diferencial com abscessos periféricos e com acometimento pleural ▪ Granulomatose com poliangeíte ou granulomatose de Wegener, que pode cursar com nódulos escavados

BOOP: bronquiolite obliterante com pneumonia em organização; ECG: eletrocardiograma; Hb: hemoglobina; Ht: hematócrito; IC: insuficiência cardíaca.

tores indicadores de anaeróbio ou abscesso pulmonar. Esses fatores incluem pacientes com periodontite, abscesso pulmonar e expectoração pútrida. A presença de fatores de risco para anaeróbios, contudo, autoriza o tratamento. Na escolha da antibioticoterapia, considera-se a síndrome aspirativa clássica (fatores de risco para aspiração + infiltrado pulmonar sugestivo), associada a fatores de risco para infecção por anaeróbios:

- Etilistas e/ou drogaditos.
- Dentes em mau estado de conservação e/ou gengivite.
- Distúrbios da motilidade esofágica.
- Escarro com odor pútrido.
- Pneumonia necrotizante/abscesso pulmonar.

A Tabela 6 apresenta os principais antibióticos utilizados nesses pacientes.

Se não houver fator de risco para anaeróbios, sugere-se cobrir germes aeróbios com quinolona respiratória ou betalactâmico estável a betalactamase:

- Levofloxacino 500 mg 1 x/dia.
- Ceftriaxona 1 g 12/12 h.

Se desejar realizar cobertura tanto para anaeróbios quanto para pneumonia adquirida na comunidade, deve-se prescrever um destes esquemas:

- Levofloxacino + clindamicina ou metronidazol.
- Moxifloxacino em monoterapia? Apresenta atividade *in vitro* contra anaeróbios, apesar de ainda não ter sido adequadamente estudado em pneumonia aspirativa.

O tempo de tratamento necessário vai de 7 a 10 dias, a depender da evolução clínica.

Em pacientes com abscesso pulmonar, o tratamento se baseia na cobertura empírica de germes anaeróbios estritos e *Streptococcus* microaerófilos. São opções:

- Clindamicina 600 mg IV 8/8 h seguidos de 150 a 300 mg VO 6/6 h (terapia de escolha).
- Ampicilina-sulbactam 3 g IV 6/6 h ou amoxicilina-clavulanato 500/125 mg VO 8/8 h.
- Penicilina + metronidazol.
- Quinolona com atividade contra anaeróbios (moxifloxacino).

A duração da terapia é controversa e pode ser baseada tanto no tempo quanto na resposta clínico/radiológica:

- Pode ser realizada por 3 a 8 semanas; e/ou
- Manter antibioticoterapia até apresentar radiografia limpa ou lesão pequena e estável.

TABELA 6 Antibioticoterapia sugerida para síndromes aspirativas pulmonares

Pneumonia aspirativa bacteriana	
Comunidade	Betalactâmico com inibidor de betalactamase ▪ Amoxicilina-clavulanato 500/125 8/8 h ▪ Ampicilina-sulbactam 1,5-3 g IV 6/6 h Clindamicina 600 mg 8/8 h IV/VO: alérgicos a penicilina Ceftriaxona 2 g/dia ± metronidazol 500 mg 8/8 h
Hospitalar	Piperacilina-tazobactam 4,5 g 6/6 h Meropenem 1 g 8/8 h Cefepima 1 g 8/8 h + metronidazol 500 mg 8/8 h

A terapia EV pode ser trocada para VO assim que o paciente apresentar sinais vitais estáveis, associados a retorno ao *status* mental basal e via oral patente. O tratamento antibiótico isoladamente tem taxa de sucesso de 80% no caso de abscesso pulmonar.

Alguns pacientes precisam de intervenção cirúrgica caso ocorra falha terapêutica. Nesses casos, os pacientes devem ser considerados candidatos a drenagem percutânea ou endoscópica ou a abordagem cirúrgica. As principais causas de falha terapêutica são:

- Abscesso > 8 cm.
- Infecção por germes resistentes.
- Neoplasia obstrutiva.
- Hemoptise maciça.

PREVENÇÃO

Em pacientes com aspiração presenciada:

- Deve-se realizar controle e proteção de via aérea.
- Deve-se realizar sucção orofaríngea imediata.
- Não é recomendada antibioticoterapia empírica na fase aguda.
- Deve-se considerar a introdução de antibióticos se não houver melhora do quadro após 48-72 h.

Em pacientes intubados, é recomendado tentar minimizar o uso de sedativos ou bloqueadores neuromusculares (reduzem o reflexo de tosse), manter o decúbito em 30-45° e proceder adequada higienização oral.

COMPLICAÇÕES

As complicações mais associadas à pneumonia aspirativa incluem:

- Derrame parapneumônico complicado e empiema pleural.
- Abscesso pulmonar.
- Fístula broncopleural.

INDICAÇÕES DE INTERNAÇÃO, TERAPIA INTENSIVA E SEGUIMENTO

Pacientes com grande aspiração para pulmão devem permanecer em observação pelo menos algumas horas no hospital. Pacientes com abscesso pulmonar têm indicação formal de internação hospitalar, só podendo ser considerada a alta quando for realizada a transição para terapia antibiótica oral.

Casos que envolvem insuficiência respiratória e choque séptico necessitam de recursos de UTI. Os pacientes necessitam muitas vezes de antibioticoterapia em longo prazo e, como apresentam complicações frequentes, é necessário seguimento ambulatorial.

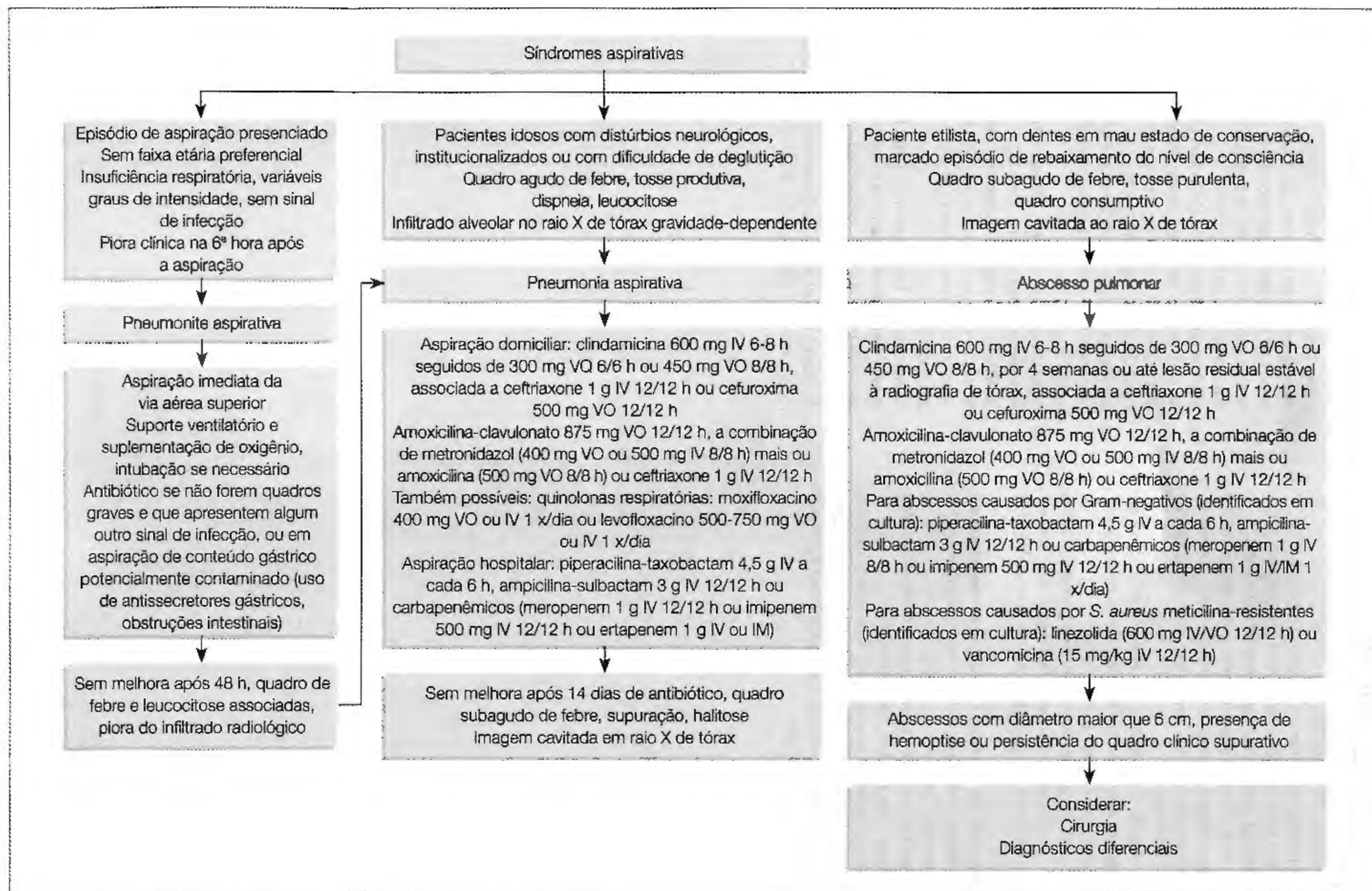


FIGURA 1 Síndromes aspirativas – resumo.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Bartlett JG. Anaerobic bacterial infection of the lung. Anaerobe. 2012;18:235.
2. Bartlett JG. Aspiration pneumonia in adults. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 21 maio 2018.
3. Bartlett JG. How important are anaerobic bacteria in aspiration pneumonia: when should they be treated and what is optimal therapy. Infect Dis Clin North Am. 2013;27:149.
4. Bartlett JG. Lung Abscess. In: Post TW (ed.). UpToDate. Walthem, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 21 maio 2018.
5. Desai H, Agrawal A. Pulmonary emergencies: pneumonia, acute respiratory distress syndrome, lung abscess, and empyema. Med Clin North Am. 2012 Nov;96(6):1127-48.
6. Kikawada M, Iwamoto T, Takasaki M. Aspiration and infection in the elderly. Epidemiology, diagnosis and management. Drugs Aging. 2005;22:115-30.
7. Marik PE. Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. N Engl J Med. 2001;344:665.
8. Mody L. Editorial commentary: Preventing aspiration pneumonia in high-risk nursing home residents: role of chlorhexidine-based oral care questioned again. Clin Infect Dis. 2015;60:858.
9. Moreira JS, Camargo JJ, Felicetti JC, Goldenfun PR, Moreira AL, Porto NS. Lung abscess: analysis of 252 consecutive cases diagnosed between 1968 and 2004. J Bras Pneumol. 2006;32(2):136-43.
10. Reza Shariatzadeh M, Huang JQ, Marrie TJ. Differences in the features of aspiration pneumonia according to site of acquisition: community or continuing care facility. J Am Geriatr Soc. 2006;54:296.
11. Snydman DR, Jacobus NV, McDermott LA, et al. Lessons learned from the anaerobe survey: historical perspective and review of the most recent data (2005-2007). Clin Infect Dis. 2010;50(Suppl 1):S26.
12. Takayanagi N, Kagiyama N, Ishiguro T, et al. Etiology and outcome of community-acquired lung abscess. Respiration. 2010;80:98.
13. Taylor JK, et al. Risk factors for aspiration in community ecquired pneumonia. Am J Med. 2013;126:995.
14. Taylor JK, Fleming GB, Singanayagam A, et al. Risk factors for aspiration in community-acquired pneumonia: analysis of a hospitalized UK cohort. Am J Med. 2013;126:995.
15. Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, et al. Linezolid in methicillin-resistant Staphylococcus aureus nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. Clin Infect Dis. 2012;54:621.
16. Wunderink RG, Waterer GW. Community-acquired pneumonia. N Engl J Med. 2014;370:543-51.

50

Hemorragia alveolar

Alfredo Nicodemos da Cruz Santana
Rodrigo Antonio Brandão Neto
Natalia Correa Vieira de Melo

Pontos importantes

- A hemorragia alveolar difusa (HAD) apresenta alta morbimortalidade, principalmente quando associada à insuficiência renal.
- O quadro clínico da HAD baseia-se em queda da hemoglobina, nova alteração radiológica e piora da saturação (ou da relação PaO_2/FiO_2).
- A ausência de hemoptise não descarta a hipótese de HAD.
- Na abordagem inicial, deve-se priorizar as estabilizações hemodinâmica e respiratória.
- A investigação da causa da HAD deve ser realizada com exames radiológicos (tomografia de tórax, se possível), exames de sangue e broncoscopia.
- É essencial o tratamento da causa específica da HAD (coagulopatia, congestão pulmonar, reação medicamentosa ou drogas ilícitas, infecção, colagenose ou vasculite).

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

As síndromes pulmonares hemorrágicas são uma grave emergência pneumológica. Elas são representadas basicamente pela hemoptise e pela hemorragia alveolar difusa (HAD). A primeira deriva de sangramento da artéria brônquica (e raramente da artéria pulmonar); já a HAD caracteriza-se pela ruptura da membrana alvéolo-capilar com lesão de pequenos vasos da circulação pulmonar (arteríolas, capilares ou vênulas), que geralmente acometem difusamente o pulmão. Na HAD, o capilar se rompe, extravasando o sangue para o interstício e/ou para o espaço alveolar.

Hemoptise é a manifestação cardinal da HAD, mas pode estar ausente mesmo em casos graves, que podem se apresentar com dispneia e insuficiência respiratória no departamento de emergência.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

O mecanismo fisiopatológico básico das várias causas de HAD é a lesão da microcirculação alveolar. Tal lesão pode ocorrer:

- Associada a uma capilarite, com infiltração neutrofílica da parede dos vasos (como granulomatose com poliangeíte ou capilarite pulmonar isolada); essa infiltração em geral leva a um processo de necrose das estruturas envolvidas.
- Sem a presença de capilarite, com preservação da arquitetura alveolar (como hemossiderose pulmonar idiopática, coagulopatias, estenose mitral, doença veno-oclusiva e inalação de substâncias tóxicas).
- Secundariamente a um dano alveolar difuso (síndrome do desconforto respiratório agudo [SDRA], lúpus eritematoso sistêmico [LES], inalação de cocaína, secundário ao transplante de medula e à radiação).

Dessa forma, nos casos de HAD submetidos à biópsia pulmonar, os achados histológicos podem restringir as hipóteses diagnósticas e orientar a terapêutica a ser instituída.

As capilarites pulmonares, por exemplo, representam a forma mais frequentemente encontrada de hemorragia alveolar e cursam com infiltrado neutrofílico no septo alveolar, edema endotelial e necrose fibrinoide, com ruptura da membrana basal dos capilares alveolares e extravasamento de sangue para seu interior.

Outro grupo de etiologias de HAD são as patologias que cursam com a preservação da arquitetura pulmonar. O sangramento ocorre devido ao aumento da pressão hidrostática na microvasculatura e ao aumento da permeabilidade vascular da barreira alvéolo-capilar – nesses casos, os sangramentos costumam ser mais brandos. Exemplos desse grupo incluem estenose aórtica, distúrbios de coagulação, drogas, coagulação intravascular disseminada (CIVD), infecções, LES, inalação de substâncias tóxicas e hemossiderose pulmonar.

Um terceiro grupo de patologias é o das doenças que cursam com dano alveolar difuso. Nesses casos a biópsia demonstra edema intersticial e alveolar, congestão capilar, microtrombos e membrana hialina. Etiologias incluem infecções com SDRA, transplante de medula óssea, inalação de substâncias como a cocaína, lesões actínicas e drogas citotóxicas.

Medicações como amiodarona, nitrofurantoína e propiltiouracil também podem ser associadas com HAD. Em uma revisão de 34 casos de HAD, foi verificado que 88% dos casos correspondiam a capilarites; granulomatose com poliangeíte representou 32% dos casos, e Goodpasture, hemossiderose idiopática e doenças do colágeno combinados representaram 13% dos pacientes. A Tabela 1 sumariza as principais causas de HA de acordo com seus possíveis mecanismos fisiopatológicos.

ACHADOS CLÍNICOS

A instalação do quadro é usualmente abrupta, e o principal achado clínico relacionado à HAD é a hemoptise. Entretanto, sua presença não é obrigatória, estando ausente em quase um terço dos casos. Quando a hemoptise é muito volumosa (> 500 mL/dia), aponta contra HAD e a favor de lesões endobrônquicas, lesões inflamatórias ou infecciosas focais. É muito importante diferenciar a hemoptise (sangue com muco, pus ou bolhas de ar) da hematêmese (sangue com alimentos, sangue digerido) e da epistaxe (avaliação otorrinolaringológica, na presença de suspeita). A dispneia está presente em 25-100% dos casos, e a hemoptise, apesar de ser a manifestação cardinal da HA, pode estar ausente em 25-33% dos casos.

Outros achados clínicos estão presentes na Tabela 2, e os achados esperados nas diferentes etiologias de hemorragia alveolar estão sumarizados na Tabela 3.

A SDRA e a congestão pulmonar podem inicialmente se confundir com hemorragia alveolar,

TABELA 1 Principais etiologias de hemorragia alveolar conforme mecanismo fisiopatológico

Capilarite	Hemorragia sem lesão estrutural	Dano alveolar difuso	Outros
■ Crioglobulinemia ■ Púrpura de Henoch-Schönlein ■ Doença de Behçet ■ Poliangeíte microscópica ■ Granulomatose com poliangeíte ■ LES ■ Polimiosite ■ Síndrome do anticorpo antifosfolípide ■ Artrite reumatoide ■ Síndrome do anticorpo antimembrana basal glomerular ■ Esclerodermia ■ Terapia anti-TNF alfa ■ Propiltiouracil ■ Ácido retinoico ■ Leptospirose ■ Retocolite ulcerativa ■ Transplante de medula óssea ■ Rejeição aguda de transplante pulmonar	■ Estenose mitral ■ Síndrome do anticorpo antimembrana basal glomerular ■ LES ■ Plaquetopenia ■ Anticoagulante ■ Hemossiderose pulmonar ■ Leucemia pró-mielocítica	■ SDRA ■ Infecções oportunistas difusas (p. ex., pneumocistose) ■ Pneumonias bilaterais ■ LES ■ Drogas inalatórias (p. ex., cocaína) ■ Amiodarona ■ Nitrofurantoína ■ Pneumonia em organização criptogênica ■ Pneumonia intersticial aguda ■ Drogas citotóxicas ■ Pneumonite actínica	■ Linfangioleiomiomatose ■ Doença veno-oclusiva pulmonar ■ Angiossarcoma ■ Esclerose tuberosa ■ Metástases pulmonares (p. ex., tumor renal) ■ Coriossarcoma

LES: lúpus eritematoso sistêmico; SDRA: síndrome do desconforto respiratório agudo; TNF: fator de necrose tumoral.

TABELA 2 Principais achados na hemorragia alveolar

Achado	Frequência
Dispneia	25-100%
Hemoptise	67-100%
Tosse	50-80%
Dor torácica	20-30%
Febre	25-100%
Hipoxemia	20-50%

TABELA 3 Achados diagnósticos e possível etiologia da hemorragia alveolar

Achado diagnóstico	Etiologia
Tabagismo, anasarca, hematúria ou proteinúria	Síndrome pulmão-rim (síndrome do anticorpo antimembrana basal glomerular)
Dor torácica, palpitações, fibrilação atrial, sinais de congestão pulmonar ou edema periférico	Valvopatia mitral
Febre, icterícia, antecedente epidemiológico positivo	Leptospirose
Uso de varfarina	Coagulopatia pelo uso de antagonista da vitamina K
Sinais de vasculite, plaquetopenia, histórico de artralgias	LES, síndrome do anticorpo antifosfolípide
Uso de cocaína ou outras drogas ou medicações	Dano alveolar difuso por pneumonite tóxica ou crise adrenérgica no caso de cocaína
Sinusopatia, cavitações em imagem, otite crônica, perfuração de septo	Granulomatose com poliangeíte
Hemoculturas positivas e febre persistente	Endocardite infecciosa
Uveíte, úlceras orais e genitais	Síndrome de Behçet
Alergia a leite da vaca	Doença celíaca ou hemossiderose pulmonar
Alteração de urina 1, proteinúria, insuficiência renal	Granulomatose com poliangeíte, síndrome anticorpo antimembrana basal glomerular, LES, poliangeíte microscópica
Neuropatia periférica	Vasculites, LES
Lesões cutâneas	Vasculites, LES, poliangeíte microscópica

LES: lúpus eritematoso sistêmico.

assim, é preciso excluir essas situações antes do diagnóstico de HAD. Os pacientes submetidos ao transplante de medula óssea podem evoluir tanto com hemorragia alveolar quanto com SDRA.

Na história clínica e no exame físico ainda é fundamental a pesquisa de sinais/sintomas sugestivos de vasculite ou de doença reumatológica (Figura 1). Não se deve esquecer de investigar o uso de medicamentos ou drogas ilícitas.

EXAMES COMPLEMENTARES

Em uma abordagem no departamento de emergência (DE), o primeiro exame complementar a ser realizado é a radiografia de tórax. Ela revela o infiltrado alvéolo-intersticial em 80 a 100% dos pacientes, geralmente bilateral e peri-hilar; mas pode ser unilateral ou até lobar. Já a presença de derrame pleural associado à HAD é rara, devendo-se lembrar de insuficiência cardíaca ou LES. Entretanto, tais achados radiológicos são bastante inespecíficos, tornando a diferenciação com congestão pulmonar e infecção bastante difícil.

A realização de tomografia computadorizada (TC) de tórax com cortes finos pode ajudar a diferenciar as possíveis causas de HAD (Figuras 2 e 3).

A presença de queda de mais de 1 g/dL de hemoglobina é quase obrigatória. A HAD acontece quando se tem os três critérios: queda de hemoglobina, infiltrado pulmonar novo e piora da saturação (ou da relação PaO_2/FiO_2). Contudo, vale ressaltar que a síndrome de ativação macrofágica (ou síndrome hemofagocítica) pode causar os três critérios, e não é considerada HAD. Além disso, mais uma vez, não é obrigatória a presença de hemoptise na HAD.



FIGURA 1 Paciente com lesões cutâneas sugestivas de vasculite.



FIGURA 2 Tomografia de alta resolução de tórax mostrando áreas de vidro fosco (especialmente à direita) em um paciente intubado por hemorragia alveolar.



FIGURA 3 Tomografia de tórax evidenciando áreas bilaterais de vidro fosco com derrame pleural (intrafissural e bilateral) em um paciente com hemorragia alveolar secundária à insuficiência cardíaca.

Outra alteração quase que obrigatória para o diagnóstico de HAD é a presença de importantes alterações relacionadas com a troca gasosa na gasometria.

A confirmação diagnóstica pode ser feita por meio de broncoscopia com lavado broncoalveolar (LBA) ou da medida de difusão de monóxido de carbono (DLCO). A alta afinidade da hemoglobina pelo monóxido de carbono ocasiona um aumento na DLCO (tipicamente maior que 130% do valor predito) nas primeiras 48 horas após o episódio de sangramento, no entanto, pacientes muito dispneicos ou intubados não conseguem realizar esse exame. Dessa forma, o LBA torna-se o exame-padrão para confirmar a suspeita de HAD, especialmente nos casos suspeitos sem hemoptise. Caracteristicamente, o LBA da HAD apresenta uma quantidade maior de sangue, à medida que vai se instilando soro, e o broncoscopista pode observar sangramento proveniente de vários segmentos pulmonares. Na ausência de sangramento ativo, a pesquisa positiva de macrófagos com hemossiderina no LBA também sugere o diagnóstico. Além disso, também serve para descartar causas infecciosas (Tabela 4) ou outras causas de sangramento.

O uso do ecocardiograma nos casos de HAD é limitado. Esse exame só é realizado em casos suspeitos de congestão pulmonar ou de endocardite. Outros exames complementares são dependentes de anamnese e exame físico e servem para investigação diagnóstica de pacientes com HA. A Tabela 4 sumariza os exames a serem solicitados.

O diagnóstico de hemorragia alveolar depende da presença de três critérios diagnósticos, que são:

- Infiltrado pulmonar novo.
- Queda de hemoglobina.
- Piora da saturação de oxigênio ou hipoxemia.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Como visto anteriormente, o diagnóstico diferencial para HAD é bastante amplo. Pode ser desde uma infecção até uma manifestação de uma vasculite

TABELA 4 Exames complementares para pacientes com hemorragia alveolar

▪ Hemograma
▪ Coagulograma
▪ AST, ALT, bilirrubinas, gama-GT
▪ Ureia, creatinina, sódio, potássio
▪ Urina 1
▪ ANCA
▪ FAN
▪ Anticorpo antimembrana basal glomerular
▪ Sorologia para HIV
▪ Pesquisa/cultura de bactérias, micobactérias, fungos e *P. carinii* no LBA
▪ PCR para *P. carinii*, CMV, HSV, vírus sincicial, parvovírus
▪ Antigenemia para CMV e criptococo em imunodeprimidos
▪ Sorologia para herpes em imunodeprimidos
▪ Pesquisa de galactomanas em imunodeprimidos
▪ Sorologia para leptospirose e hantavirose na suspeita clínica
▪ Sorologia para criptococo, histoplasmose e paracoco na suspeita clínica

ALT: alanina aminotransferase; ANCA: anticorpos antineutrófilos; AST: aspartato aminotransferase; CMV: citomegalovírus; FAN: fator antinuclear; HSV: herpes-vírus simples; LBA: lavado broncoalveolar; PCR: proteína C-reativa.

sistêmica (Tabela 5). De qualquer forma, alguns achados sugerem etiologias específicas:

- Uso de medicações: certas medicações como amiodarona, nitrofurantoína e propiltiouracil são associadas com HAD.
- Transplante de medula óssea: aumenta a chance de síndrome de desconforto respiratório com HAD.
- Uveíte: associada com vasculites pulmonares.

Um estudo com 97 pacientes provou que quatro parâmetros demonstraram correlação com a presença de causa autoimune de HAD, que foram:

TABELA 5 Principais causas de hemorragia alveolar e características clínicas

Patologia	Características clínicas
Granulomatose com poliangeíte	Acometimento de ouvido, seios da face, pulmão e rins ANCA-c positivo Biópsia pulmonar: capilarite ou granuloma
Poliangeíte microscópica	Acometimento renal, pulmonar e cutâneo Pode acometer nervos periféricos ANCA-p positivo e complemento normal
Síndrome de Goodpasture	Acometimento de pulmão e rins Anticorpo antimembrana basal glomerular positivo e complemento normal Biópsia do pulmão se houver anticorpo antimembrana basal glomerular negativo
Lúpus eritematoso sistêmico	Acometimento de múltiplos sistemas incluindo pele, pulmões, rins, SNC, hematológico Complemento baixo FAN positivo e Ac anti-DNA positivo
Hemossiderose pulmonar	Diagnóstico de exclusão, só acomete pulmão Não cursa com capilarite Principalmente crianças e adultos jovens Associação com doença celíaca
Púrpura de Henoch-Schönlein	Púrpura palpável, dor abdominal Acometimento renal é raro Biópsia com depósito de IgA
Doença de Behçet	Úlceras orais e genitais, acometimento ocular e vasculite de SNC Vasculite e aneurisma de artéria pulmonar

Ac: anticorpo; ANCA: anticorpos antineutrófilos; FAN: fator antinúcleo; SNC: sistema nervoso central.

- Início dos sintomas > 11 dias.
- Perda de peso nos últimos 30 dias.
- Artralgia/artrite.
- Proteinúria > 1 g.

A Tabela 5 sumariza o diagnóstico diferencial da HAD.

TRATAMENTO

No manejo agudo no departamento de emergência (DE), são essenciais o suporte respiratório e o hemodinâmico. A hipoxemia deve ser imediatamente corrigida com oferta de oxigênio (por máscara, CPAP ou BIPAP). Nos casos refratários, deve-se realizar intubação orotraqueal, ajustando a ventilação mecânica com volume corrente baixo (5 mL/kg) e PEEP alto (de forma similar à SDRA).

No caso de instabilidade hemodinâmica, a monitoração com saturação venosa central e/ou cateter de artéria pulmonar deve ser instituída. Outro importante ponto é a monitorização seriada da hemoglobina.

Após a estabilização do quadro hemodinâmico e respiratório, deve-se buscar e tratar a causa que desencadeou a HAD. Dessa forma, deve-se coletar os exames básicos, bem como um lavado broncoalveolar com pesquisa de etiologias infecciosas. Na suspeita e/ou confirmação de infecção, deve ser iniciada terapêutica específica. Alguns autores ainda sugerem a introdução de antibioticoterapia empírica até o resultado dos exames colhidos para avaliar a presença de infecção. Caso o paciente apresente distúrbios da coagulação associados, estes devem ser investigados e corrigidos, assim como transfundir hemácias, se a hemoglobina for menor que 7 g/dL.

Nos casos de doenças autoimunes, deve-se iniciar pulso de metilprednisolona (500 a 1.000 mg EV por dia) durante três a cinco dias consecutivos. Outras modalidades terapêuticas também podem ser utilizadas, a depender da causa da hemorragia alveolar:

- Em pacientes com LES, ciclofosfamida em pulsos mensais (750 mg/m^2) deve ser realizada.
- Em pacientes com granulomatose com poliangeíte, a ciclofosfamida por via oral em dose de 2-3 mg/kg e a plasmaferese são opções terapêuticas.
- Na síndrome do anticorpo antimembrana basal glomerular, o tratamento com plasmaférese diária por 2 semanas deve ser iniciado.

- Na hemossiderose pulmonar, a corticoterapia pode ser útil.
- Em pacientes com HAD refratária, a circulação extracorpórea pode ser utilizada. Outras opções são o uso de gamaglobolina e plasmaférese.
- Em pacientes com histórico de coagulopatias ou uso de anticoagulantes, o tratamento da HA é a descontinuação da medicação e correção da coagulopatia com as medidas necessárias, que podem incluir vitamina K, plasma fresco congelado, complexo protrombínico e uso de antifibrinolíticos conforme a indicação clínica.
- Na suspeita de infecção deve-se realizar antibioticoterapia de amplo espectro.

Novas opções terapêuticas têm sido tentadas nesses pacientes, incluindo o uso de fator VII recombinante por via endovenosa ou por broncoscopia, ou o uso de ácido transnexâmico, mas essas opções não podem ser recomendações de rotina no momento. A Tabela 6 sumariza o tratamento de pacientes com HAD.

INDICAÇÕES DE INTERNAÇÃO, TERAPIA INTENSIVA E SEGUIMENTO

Os pacientes com hemorragia alveolar quase que invariavelmente têm indicação de internação hospitalar. Casos de hemorragia difusa com necessidade de suporte ventilatório têm indicações de UTI. O seguimento ambulatorial depende da etiologia da HAD.

TABELA 6 Tratamento da hemorragia alveolar (HA)

1 – Suporte ventilatório e hemodinâmico, usar PEEP alto em pacientes entubados
2 – Correção de coagulopatias e, se Hb < 7 g/dL, transfusão de concentrado de hemácias
3 – Descartar e tratar infecções
4 – Corticoterapia, idealmente com pulsoterapia com metilprednisolona 500-1.000 mg EV por 3 a 5 dias, se indicado
5 – Plasmaférese, se indicado
6 – Ciclofosfamida, se indicado
7 – Outras modalidades de tratamento dependentes da etiologia específica da HA
8 – Circulação extracorpórea em casos refratários

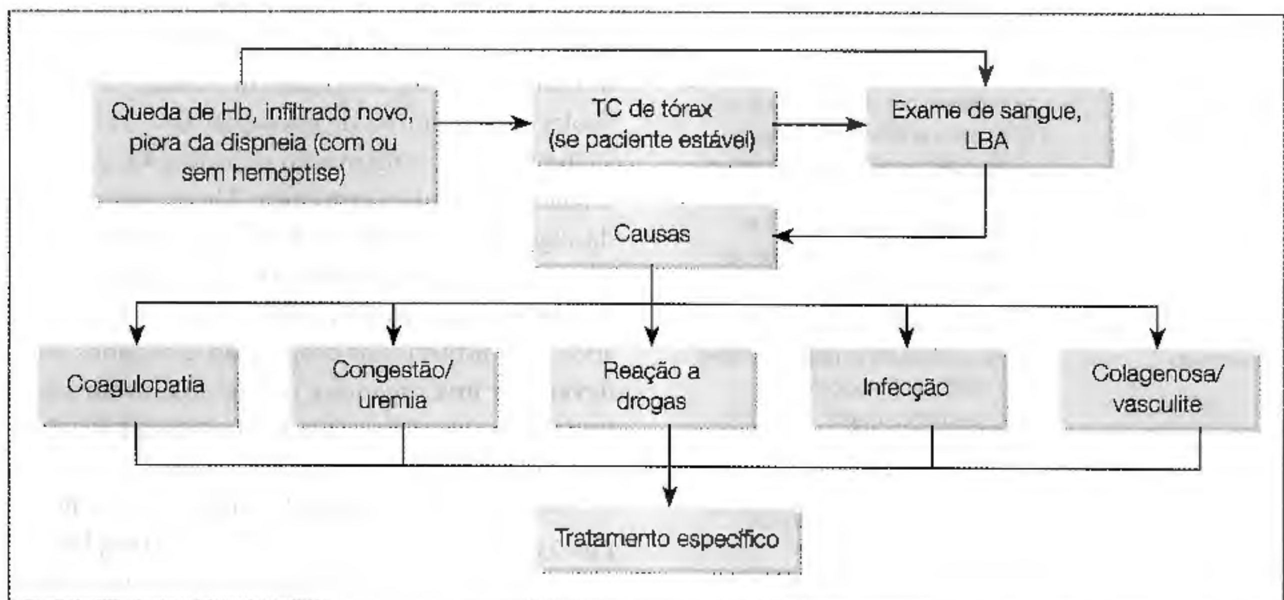


FIGURA 4 Abordagem da hemorragia alveolar difusa.
Hb: hemoglobina; TC: tomografia computadorizada; LBA: lavado broncoalveolar.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Collard HR, King TE Jr, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage and rare infiltrative disorders of the lung. In: Broaddus VC, Mason RJ, Ernst JD, et al. (eds.). Murray & Nadel's textbook of respiratory medicine. 6. ed. New York: Elsevier; 2015. p. 1207.
2. Lara AR, Frankel SK, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. In: Schwarz MI, King TE Jr (eds.). Interstitial lung disease. 5. ed. Shelton, CT: People's Medical Publishing House; 2011. p. 805.
3. Lichtenberger JP 3rd, Digumarthy SR, Abbott GF, et al. Diffuse pulmonary hemorrhage: clues to the diagnosis. Curr Probl Diagn Radiol. 2014;43:128.
4. Schwarz NI. The diffuse alveolar hemorraghe syndromes. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 16 maio 2018.

51

Derrame pleural

Patrick Aureo Lacerda de Almeida Pinto
Rodrigo Antonio Brandão Neto
Heraldo Possolo de Souza
Sabrina Corrêa da Costa Ribeiro

Pontos importantes

- Em pacientes com derrame pleural com mais de 10 mm de espessura no departamento de emergência (DE) está indicada a punção diagnóstica do derrame pleural, exceto em casos com etiologia óbvia, como derrame pleural bilateral em pacientes com congestão sistêmica e pulmonar com insuficiência cardíaca conhecida.
- A determinação do local de punção deve ser realizada pela propedêutica, mas em alguns casos pode ser necessária a realização de ultrassonografia. A ultrassonografia é associada a menores complicações na punção diagnóstica.
- O primeiro passo diante de um derrame pleural é diferenciar um transudato de um exsudato. Para tanto, o uso dos critérios de Light são o melhor diferenciador.
- A insuficiência cardíaca é a principal causa dos transudatos, mas síndrome nefrótica, hipoalbuminemia e até mesmo embolia pulmonar são outras causas de transudatos.
- A tuberculose deve sempre ser suspeitada em pacientes com líquido com predomínio linfocítico e pobre em células mesoteliais.
- A dosagem da adenosina deaminase (ADA) apresenta alta sensibilidade para o diagnóstico de tuberculose.
- Os derrames parapneumônicos complicados necessitam de drenagem torácica.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

O espaço entre a pleura visceral, que recobre os pulmões, e a pleura parietal que recobre a parede torácica, o mediastino e o diafragma, é conhecido como espaço pleural. Em humanos, não há conexão anatômica entre as cavidades pleurais. A pleura visceral recebe seu suprimento sanguíneo da circulação brônquica e a pleura parietal recebe das artérias intercostais. Em condições normais, existe uma fina lâmina líquida nesse espaço que ajuda na lubrificação e facilita o movimento do pulmão durante a inspiração e expiração. Os linfáticos subpleurais são o principal responsável pela remoção do líquido pleural da cavidade. Em condições patológicas, existe excesso de produção ou insuficiente remoção desse líquido, gerando acúmulo dele, o que é definido como derrame pleural.

Estima-se que cerca de 1,5 milhão de pessoas desenvolvam derrame pleural anualmente nos Estados Unidos. A principal causa é a insuficiência cardíaca (IC), contando com 500.000 casos por ano, seguida pela pneumonia com incidência estimada em 300.000 casos e pelo derrame pleural neoplásico, que conta com 200.000 casos (Tabela 1). Nos países em desenvolvimento, inclusive o Brasil, a tuberculose (TB) passa a despontar como uma das principais causas, devendo sempre ser suspeitada, uma vez que o derrame pleural é sua manifestação extrapulmonar mais comum.

Estima-se que entre 20 e 40% dos pacientes internados por pneumonia apresentam derrame pleural associado. Nos pacientes com mais de 50 anos, as causas neoplásicas superam os derrames parapneumônicos. Cirrose, embolia pulmonar, doença viral e cirurgia de revascularização miocárdica também são causas comuns de derrame.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

Quando pulmões normais são removidos da caixa torácica, o volume de gás em seu interior se reduz devido à sua retração elástica. A parede torácica, pelo contrário, quando aberta e em contato com a

TABELA 1 Epidemiologia do derrame pleural nos Estados Unidos

Etiologia	Número de casos/ano
Insuficiência cardíaca	500.000
Pneumonia bacteriana	300.000
Neoplasias	200.000
▪ Pulmão (30%)	60.000
▪ Mama (25%)	50.000
▪ Linfoma (20%)	40.000
Embolia pulmonar	150.000
Infecções de etiologia viral	100.000
Pós-cirurgia de revascularização do miocárdio	60.000
Cirrose com ascite	50.000
Doenças do trato gastrointestinal	25.000
Doenças vasculares do tecido conjuntivo	6.000
Tuberculose	2.500
Exposição a asbestos	2.000
Mesotelioma	1.500

Adaptada de Light RW. N Engl J Med. 2002;346(25):1971-7.

pressão atmosférica, no final da expiração (isto é, volume residual funcional), tende a se expandir. Esse balanço, entre as forças de retração pulmonar e expansão torácica, mantém a pressão dentro do espaço pleural negativa (–3 a –5 cmH_2O).

A função fisiológica do espaço pleural em humanos não está muito bem estabelecida. A teoria mais aceita é a de que a pleura serve como uma membrana elástica serosa, que permite as mudanças do formato do pulmão durante o ciclo respiratório, bem como previne o colabamento alveolar ao fim da expiração graças à pressão negativa mantida no espaço pleural. No entanto, a presença desse espaço virtual entre os folhetos pleurais parece não ser absolutamente necessária à respiração, uma vez que os seres humanos vivem normalmente após cirurgia para obliteração do espaço pleural (pleurodese), com o benefício do alívio da dispneia induzida por um derrame pleural ou pneumotórax prévio.

Os folhetos pleurais são cobertos por células mesoteliais que são metabolicamente ativas e produzem diversas substâncias, como ácido hialurônico, óxido nítrico e fator de crescimento tecidual β (TGF β). Estima-se que aproximadamente 0,26 mL/kg de peso de líquido pleural esteja presente em cada cavidade pleural. Esse fluido é tanto produzido quanto reabsorvido na pleura parietal e depende do balanço entre as pressões, hidrostáticas e oncóticas, dos fluxos sanguíneos sistêmico, pulmonar e pleural. Os vasos linfáticos, que estão conectados à pleura parietal, são os responsáveis pela reabsorção do líquido pleural e o fluxo nesses vasos pode aumentar em até 20 vezes para suprir uma demanda aumentada de formação de líquido pleural. Logo, derrame pleural clinicamente significativo só vai se desenvolver se a produção de fluidos superar a capacidade de drenagem dos vasos linfáticos, devido à alta produção, baixa reabsorção ou à combinação dos dois fatores.

Um derrame pode ser exsudativo ou transudativo. Derrame exsudativo ocorre quando fatores locais estão alterados, como inflamação do pulmão ou da pleura que causa extravasamento capilar de líquido para o espaço pleural e/ou nos casos em que ocorre redução da drenagem linfática como em doenças proliferativas (p. ex., neoplasia) ou inflamatórias (p. ex., pneumonia). Derrames transudativos, por outro lado, ocorrem geralmente por fatores sistêmicos como aumento da pressão hidrostática (p. ex., insuficiência cardíaca), redução da pressão oncótica (p. ex., hipoproteinemia), aumento da pressão negativa intrapleural (p. ex., atelectasia) ou movimento do líquido ascítico através do diafragma (p. ex., hidrotórax hepático). A Tabela 2 resume as causas de derrame pleural segundo a fisiopatologia.

IDENTIFICAÇÃO DO DERRAME PLEURAL

O derrame pleural pode ser suspeitado durante a história clínica do paciente ou durante o exame físico. O paciente com derrame pleural pode se queixar de dispneia, tosse seca, dor pleurítica ou trepopneia, que é uma forma de dispneia que alivia quando o paciente deita do lado do derrame.

Os sintomas dependem do tamanho da coleção, porém pacientes com doenças pulmonares (p. ex., doença pulmonar obstrutiva crônica [DPOC], linfangite carcinomatosa ou embolia pulmonar) podem ter sintomas com derrames pequenos a moderados.

Durante o exame físico, a suspeita de derrame pleural pode advir de alterações como redução ou abolição do murmúrio vesicular, macicez à percussão (sinal mais associado) e frêmito toracovocal reduzido; porém, esses achados dependem basicamente do tamanho do derrame, sendo encontrados em coleções maiores que 300 mL.

TABELA 2 Etiologias de acordo com mecanismo de derrame pleural

Mecanismos	Exemplos
Aumento da produção de líquido pleural	
Aumento de líquido intersticial no pulmão	Insuficiência cardíaca, pneumonia, embolia pulmonar
Aumento da permeabilidade do capilar pleural	Câncer, tuberculose. doenças inflamatórias acometendo a pleura
Aumento da pressão do capilar pleural	Insuficiência cardíaca, hipertensão pulmonar, síndrome da compressão da veia cava superior (SVCS)
Redução da pressão intrapleural	Atelectasia, encarceramento pulmonar
Redução da pressão oncótica sérica	Hipoalbuminemia
Aumento do fluido peritoneal	Cirrose, diálise peritoneal, síndrome de Meigs
Ruptura do ducto torácico	Quilotórax
Ruptura de vasos intratorácicos	Hemotórax
Redução da reabsorção do líquido pleural	
Obstrução da drenagem linfática	Neoplasias locais ou metastáticas, linfoma
Aumento da pressão intravascular sistêmica	Insuficiência cardíaca, SVCS

Achados adicionais como febre, ortopneia e artralgia concomitantes podem ser úteis na formulação das hipóteses etiológicas do derrame e reduzir o leque de diagnósticos diferenciais. História de viagem recente, ocupação atual e prévia, medicações em uso, cirurgias recentes (p. ex., revascularização miocárdica), neoplasia, lugar de residência e exposição prévia a asbesto devem ser interrogados. No exame físico, outras pistas diagnósticas são turgência jugular, edema periférico, edema assimétrico de membros inferiores, estigmas de hepatopatia (p. ex., rarefação de pelos, eritema palmar, ginecomastia, circulação colateral...), deformidades articulares ou sinais de sinovite. Tais achados podem ajudar no diagnóstico etiológico do derrame.

A radiografia de tórax é comumente o primeiro exame a ser solicitado na suspeita do derrame pleural e na maioria das vezes é suficiente para identificar o derrame. Na posição ortostática (posteroanterior [PA] e perfil), o líquido tende a se acumular na porção inferior, causando uma imagem homogênea que oblitera o seio costofrênico ou altera sua angulação. Esse achado radiológico ocorre com derrames > 200 mL. A radiografia em decúbito lateral com raios horizontais é mais sensível e pode demonstrar coleção pleural de até 50 mL. Na incidência anteroposterior (no leito), derrames grandes a moderados aparecem como uma opacificação homogênea do campo pulmonar, com vasculatura ainda visível.

A radiografia também pode ajudar no diagnóstico etiológico do derrame. Existem três padrões de derrame que podem ser úteis no diagnóstico etiológico: bilateral, unilateral maciço e loculado.

Derrames bilaterais sugerem insuficiência cardíaca (mais comum), geralmente associada a outros sinais, como cefalização ou redistribuição da trama vascular, edema intersticial ou alveolar e aumento da silhueta cardíaca. Na ausência de cardiomegalia, o diagnóstico diferencial deve incluir neoplasia, pleurite lúpica ou pericardite constritiva.

Loculações sugerem inflamação pleural e podem estar associadas a empiema, tuberculose ou hemotórax.

Derrames gigantes estão mais comumente associados à malignidade (60%), seguidos por derrame parapneumônico (20%) e menos comumente hidrotórax hepático e tuberculose.

O papel da ultrassonografia (USG) de tórax tem sido cada vez mais bem estabelecido na abordagem do derrame pleural. Quando comparada a outros métodos de imagem (radiografia e tomografia), a USG tem melhor capacidade de quantificar o volume de líquido pleural, melhor caracterização de septações pleurais, melhor diferenciação entre líquido pleural, espessamento pleural e consolidação pulmonar, como também consegue distinguir entre exsudatos e derrames malignos.

O principal diferencial da USG é o fato de seu uso estar associado a menos complicações durante a toracocentese, biópsia ou drenagem pleural e apresenta maiores taxas de sucesso dos procedimentos, principalmente quando os derrames são pequenos e loculados.

DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DO DERRAME PLEURAL

Toracocentese

A toracocentese está indicada em qualquer derrame pleural novo, inexplicado, que tenha mais que 1 cm na radiografia em decúbito lateral. As únicas situações em que se está autorizado a prescindir da to-

TABELA 3 Diagnóstico segundo sinais e sintomas

Diagnóstico etiológico	Sintomas e sinais associados ao derrame pleural
Insuficiência cardíaca	Hipoxemia, edema periférico, congestão pulmonar, B3, ortopneia
Cirrose hepática	Ascite, veias abdominais distendidas, eritema palmar, ginecomastia
Síndrome nefrótica	Anasarca, proteinúria
Pneumonia	Febre, calafrios, tosse com expectoração, infiltrado pulmonar
Tuberculose	Febre vespertina, sudorese noturna, perda de peso
Neoplasias	História de neoplasia (pulmão em homens, mama em mulheres), hemoptise, adenomegalia, hepatoesplenomegalia
Embolia pulmonar	Dispneia, dor torácica pleurítica, edema de membro inferior assimétrico, imobilização
Mesotelioma	Massa pleural, história de exposição a asbesto
Viral	Febre, tosse, mialgia, *rash*, fadiga
Pericardite	Dor torácica em pontada (alivia com inclinação anterior do tórax), ECG compatível, derrame pericárdico no USG, turgência jugular
Estenose de veia pulmonar	Ablação prévia para fibrilação atrial, cateterismo recente (associa-se a hipertensão pulmonar)
Síndrome da veia cava superior	Edema facial ou pletora, edema de membros superiores bilateral
Perfuração esofágica	Dor torácica ou abdominal, febre, neoplasia esofágica ou DRGE, endoscopia recente
Pancreatite	Dor abdominal, vômitos incoercíveis, náusea, anorexia, elevação de enzimas pancreáticas
Endometriose	Infertilidade, dor pélvica, dismenorreia
Síndrome de Meigs	História de tumor de ovário
Hiperestimulação ovariana	Dor abdominal, vigência de tratamento para infertilidade
Urinotórax	Procedimento urológico recente, obstrução do trato urinário
Quilotórax	Massa no tórax, trauma, presença de lipídios no líquido pleural
Pseudoquilotórax	Doença reumatológica, história de tuberculose ou doença pleural, lipídios no líquido pleural
Artrite reumatoide	Dores articulares com edema articular
Síndrome das unhas amarelas	Bronquiectasias, linfedema, unhas amarelas

Adaptada de Saguil A, et al. Am Fam Physician. 2014 Jul 15;90(2):99-104.
DRGE: doença do refluxo gastroesofágico; ECG: eletrocardiograma; USG: ultrassonografia.



FIGURA 1 Derrame pleural à direita.



FIGURA 2 Ultrassonografia com evidência de derrame pleural, facilitando a punção diagnóstica.



FIGURA 3 Derrame pleural avaliado na posição de Laurel.

racocentese são: quando há evidências claras de derrame associado à insuficiência cardíaca congestiva, derrames parapneumônicos pequenos ou secundários à cirurgia de revascularização miocárdi-

ca. Entretanto, se houver febre, dor pleurítica, tamanhos muito discrepantes ou o derrame não regredir após tratamento inicial, está indicada a toracocentese diagnóstica.

Caso o paciente esteja em franca insuficiência respiratória ou descompensado da função cardíaca e tenha um derrame de grande monta, está indicada a toracocentese de emergência com ou sem introdução de dreno tubular. É importante lembrar que não se deve retirar mais do que 1.500 mL de líquido pleural de uma vez, devido ao risco de edema pulmonar de reexpansão.

A taxa de complicações da toracocentese é baixa, com 2 a 6% de pneumotórax, com menos da metade dos casos de pneumotórax necessitando de intervenção, e apenas 1% dos pacientes apresentam hemotórax, com essa taxa sendo bem menor na toracocentese puramente diagnóstica. Radiografia de controle não é necessária após toracocentese, exceto se o paciente apresentar tosse, dispneia, dor torácica, saída de ar na seringa de punção ou ausculta pulmonar com murmúrio vesicular abolido.

ASPECTO DO LÍQUIDO PLEURAL

A aparência macroscópica do líquido pleural deve ser analisada no momento da coleta do líquido. O fluido pode se apresentar seroso, serossanguinolento, hemorrágico ou purulento. Alguns aspectos podem sugerir a etiologia do derrame e gerar condutas imediatas (p. ex., empiema pleural).

Líquido sanguinolento é comumente visto em derrames malignos, embolia pulmonar, trauma, relacionado a asbesto, pós-cirurgia cardíaca, secundário à tuberculose, ou parapneumônico complicado.

Fluido purulento pode ser visto no empiema, mas também pode mimetizar a aparência leitosa dos derrames lipídicos (p. ex., quilotórax). Além disso, um odor fétido pode ser sentido nas infecções por anaeróbios ou odor de amônia pode estar presente no urinotórax.

TRANSUDATO VS. EXSUDATO

Após a análise macroscópica do aspecto do líquido, o próximo passo é distinguir os pacientes que têm causas inflamatórias de derrame (i. e., exsudato) daqueles que têm causas não inflamatórias (i. e., transudato).

O uso dos critérios de Light, para diferenciação entre transudato e exsudato, foi inicialmente descrito em 1972 e permanece como o método padrão até os dias de hoje. De acordo com os critérios de Light, o paciente apresenta um derrame pleural inflamatório (i. e., exsudativo) quando ele apresentar um destes critérios:

- Razão entre a proteína do líquido pleural e a proteína sérica > 0,5.
- Razão entre desidrogenase lática (DHL) do líquido pleural e o DHL sérico > 0,6.
- DHL do líquido pleural > 200 UI (ou > 2/3 do limite superior da normalidade do DHL sérico).

Os critérios de Light, apesar de representarem o padrão para definição de exsudato e transudato, podem caracterizar erroneamente essa divisão em até 25% dos casos. Quando a dosagem de proteína ou DHL sérico não estiver disponível para comparação, uma proteína do líquido pleural > 3 g/dL ou a dosagem de colesterol do líquido pleural > 45 mg/dL apresenta performance similar aos critérios de Light em quatro estudos. Um outro estudo mostrou que a dosagem de colesterol do líquido pleural > 43 mg/dL apresentou sensibilidade de 75% e especificidade de 80% para o diagnóstico de exsudato. Ao se utilizar ponto de corte do colesterol do líquido pleural > 60 mg/dL, a sensibilidade cai para 54%, mas a especificidade se torna 92%. A relação do colesterol pleural/sérico < 0,3 (sensibilidade 89%; especificidade 81%) também pode ser utilizada para essa diferenciação entre transudato e exsudato.

TABELA 4 Diagnóstico do derrame pleural dependente do aspecto macroscópico

Aspecto	Suspeita diagnóstica
Sanguinolento	Hematócrito > 50%: hemotórax Hematócrito < 50%: neoplasia, tuberculose, tromboembolismo pulmonar, parapneumônico complicado (usualmente todas essas causas < 20%) Hematócrito < 1%: não significativo
Turvo	Empiema ou quilotórax. A centrifugação consegue diferenciar as duas causas: se o líquido sobrenadante é límpido, sugere empiema e indica drenagem de urgência
Marrom	Abscesso amebiano
Preto	Infecção por *Aspergillus*, melanoma
Restos alimentares	Ruptura esofágica
Odor pútrido	Empiema
Esverdeado	Fístula biliar
Leitoso	Quilotórax ou pseudoquilotórax

Outra forma de determinar se um líquido é um exsudato ou transudato é o gradiente de albumina sérico-pleural, que será discutido adiante.

A Tabela 5 lista os critérios de Light para diagnóstico do derrame pleural e a Tabela 6 lista os diagnósticos possíveis nos casos de transudato ou exsudato.

Diferenciando transudato de exsudato na insuficiência cardíaca

Apesar de os critérios de Light identificarem a maioria dos exsudatos, aproximadamente 25% dos transudatos são classificados erroneamente como exsudato, especialmente nos pacientes com insuficiência cardíaca (IC) que receberam terapia diurética. Em pacientes com suspeita de IC, uma proteína sérica 3,1 g maior do que a proteína do líquido pleural ou uma albumina sérica 1,2 g maior do que o fluido pleural (gradiente albumina sérico-ascítico) podem ser usadas para identificar transudatos que foram erroneamente classificados como exsudato pelos critérios de Light. De forma semelhante, a dosagem no líquido pleural do peptídeo natriurético do tipo B (NT-pró-BNP) maior que 1.500 pg/mL foi validada como forma de identificar derrames secundários à IC congestiva. Por outro lado, os níveis séricos de NT-pró-BNP são quase idênticos aos do líquido pleural, então as recomendações atuais sugerem o uso do NT-pró-BNP sérico associado ao julgamento clínico, para a identificação de transudatos em pacientes com IC em uso de diureticoterapia.

PREPARAÇÃO DAS AMOSTRAS E EXAMES A SEREM SOLICITADOS

Para análise laboratorial, recomenda-se a retirada de 50 a 60 mL de líquido pleural, separados em tubos estéreis, para bioquímica (5 mL), microbiologia (20 mL) e citologia (10 a 25 mL).

Para a mensuração do pH é necessário evitar contato do fluido com o meio externo e para realiza-

TABELA 6 Etiologia de derrame pleural segundo a origem transudato × exsudato

Transudato
▪ Insuficiência cardíaca congestiva
▪ Cirrose
▪ Síndrome nefrótica
▪ Glomerulonefrite
▪ Diálise peritoneal
▪ Hipoalbuminemia (albumina sérica < 1,5 mg/dL)
▪ Atelectasia
▪ Síndrome da veia cava superior
▪ Encarceramento pulmonar
▪ Sarcoidose
▪ Mixedema
▪ Fístula cerebroespinal ou *shunt* ventriculoperitoneal
▪ Urinotórax
▪ Hipertensão arterial pulmonar
▪ Embolia pulmonar
▪ Doença do pericárdio
▪ Migração extravascular de cateter venoso central
Exsudato
▪ Infeccioso: bacteriano, viral, tuberculose, fungo, parasitas
▪ Neoplásico: doença metastática (p. ex., câncer de pulmão, câncer de mama, linfoma, mieloma, câncer de ovário, câncer de pâncreas, colangiocarcinoma), mesotelioma, linfoma primário de pleura
▪ Derrame paraneoplásico: pleurite reativa a neoplasia pulmonar, obstrução brônquica ou atelectasia, pleurite secundária a radioterapia
▪ Reativo: pleurite reativa por conta de pneumonia (parapneumônico não complicado)
▪ Embolia pulmonar
▪ Doença abdominal: pancreatite, colecistite, abscesso de baço ou hepático, perfuração esofágica
▪ Doença cardíaca ou pericárdica, incluindo infarto do miocárdio (após *bypass* coronariano, cirurgia cardíaca ou procedimentos de ablação miocárdica), estenose de veias pulmonares
▪ Ginecológico: hiperestimulação ovariana, síndrome de Meigs, endometriose, complicações pós-parto

(continua)

TABELA 5 Critérios de Light para definição de exsudato ou transudato

Critério	Transudato	Exsudato
Relação proteína pleural/sérica	< 0,5	> 0,5 (proteína pleural > 3 g/dL pode ser suficiente)
Relação DHL pleural/sérico	< 0,6	> 0,6
DHL do líquido pleural	< 2/3 o limite superior do DHL sérico	≥ 2/3 o limite superior do DHL sérico (DHL pleural > 300 pode ser usado)

DHL: desidrogenase lática.

TABELA 6 Etiologia de derrame pleural segundo a origem transudato × exsudato *(continuação)*

■ Doenças do colágeno: artrite reumatoide, lúpus, síndrome de Sjögren, febre do Mediterrâneo, granulomatose eosinofílica, granulomatose com poliangeíte
■ Medicações: nitrofurantoína, dantrolene, metisergida, dasatinib, amiodarona, metotrexato, clozapina, fenitoína, betabloquadores, derivados do Ergot
■ Hemotórax
■ Quilotórax (mais comum após trauma ou pacientes com linfoma)
■ Sarcoidose
■ Linfoma linfoblástico
■ Relacionadas a colesterol (comumente visto em tuberculose, derrame reumatoide, qualquer derrame crônico)
■ Miscelânea: derrame benigno relacionado a asbesto, síndrome das unhas amarelas, uremia, afogamento, amiloidose, choque elétrico, derrame iatrogênico, síndrome do extravasamento capilar, hematopoiese extramedular

ção de culturas deve-se inocular o líquido nos balões de hemocultura à beira do leito. Os exames laboratoriais a serem solicitados vão depender da suspeita clínica inicial. Além do DHL e proteínas para aplicação dos critérios de Light, comumente se solicitam contagem celular e diferencial, pH e glicose. Se existe suspeita de infecção, bacterioscopia e cultura devem ser consideradas, além de se verificar se há indícios de neoplasia; deve-se solicitar citologia oncótica. Testes adicionais comumente solicitados são amilase, colesterol, triglicerídeos, adenosina deaminase (ADA), baciloscopia (BAAR) e cultura para *M. tuberculosis*.

CELULARIDADE E DIFERENCIAL

A contagem celular e diferencial com predomínio de neutrófilos (> 50%) sugere processo agudo, enquanto o predomínio de linfócitos (> 50%) indica que o processo é crônico.

Alguns diagnósticos diferenciais podem ser suspeitados na presença de neutrofilia, como derrame parapneumônico, doenças abdominais, pancreatite, embolia pulmonar, neoplasia (20% dos casos) ou tuberculose em fase aguda (10% dos casos). Alguns estudos sugerem que a presença aumentada de neutrófilos pode estar associada a pleurite por medicamentos, granulomatose eosinofílica, relacionada a asbestos, linfoma, infarto pulmonar, doença fúngica (coccidioidomicose, criptococose, histoplasmose) ou infecção parasitária.

Já quando os linfócitos predominam, embolia pulmonar, neoplasia (80% dos casos) e tuberculose (90% dos casos) são mais comuns. Caso haja maior predomínio linfocítico (> 80% de linfócitos), tuberculose, linfoma, artrite reumatoide ou sarcoidose passam a ser os diagnósticos mais prováveis.

Contagens de células superiores a 50.000 céls./mm^3 ocorrem principalmente em derrame pleural parapneumônico complicado, com a maioria dos exsudatos apresentando > 10.000 céls./mm^3, embora exsudatos crônicos frequentemente apresentem < 5.000 céls./mm^3.

A eosinofilia (> 10%) pode estar presente quando existe ar ou sangue no espaço pleural, porém é inespecífica, pois também pode ocorrer na paragonimíase, uso de medicamentos como nitrofurantoína, síndrome de Churg-Strauss, asbestose e punções pleurais de repetição. Valores de eosinófilos > 10% são virtualmente excludentes do diagnóstico de TB.

GLICOSE E pH PLEURAL

A glicose consumida (< 60 mg/dL) e o pH pleural baixo (< 7,20) geralmente ocorrem juntos, principalmente nos derrames parapneumônicos. Essas alterações são resultado da produção de ácidos e metabolismo de células e bactérias no espaço pleural (ocorre também em neoplasia, tuberculose, artrite reumatoide e pleurite lúpica).

A acidose do líquido pleural nos dá informações prognósticas importantes, como, por exemplo, em um contexto de derrame parapneumônico, um pH do líquido pleural < 7,2 sugere que a drenagem do líquido pleural é necessária para resolução do processo infeccioso. Se houver pus na coleta, esse líquido não deve ser enviado para medição do pH por dois motivos: a drenagem já está indicada devido ao aspecto do líquido e o pus pode entupir a máquina de gasometria. Em um contexto de derrame neoplásico, um pH < 7,3 está associado a neoplasia mais avançada, menor expectativa de vida, maior taxa de positividade da citologia oncótica e menor taxa de sucesso da pleurodese.

O pH < 7,2 está associado a outras patologias:

- Tuberculose pleural.
- Ruptura de esôfago (conteúdo ácido de estômago em pleura).
- Artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico.
- Neoplasias malignas.

- Acidemia.
- Paragonimíase.
- Hemotórax.
- Urinotórax (pH < 6,0 da urina).

CITOLOGIA ONCÓTICA

A citologia oncótica do líquido pleural é uma maneira conveniente e relativamente eficiente de estabelecer um diagnóstico oncológico, chegando a 60 a 75% de rendimento da amostra. Alguns tipos de câncer têm menor positividade, como os sarcomas e linfomas (25%), carcinomas epidermoides (20%) e mesoteliomas (10%). As causas mais comuns de derrame pleural maligno são carcinomas de pulmão, mama e o linfoma. O prognóstico é reservado, com sobrevida média de 4 a 7 meses.

A carga tumoral e a experiência do citopatologista também podem influenciar na positividade do teste. A imunocitoquímica pode ser usada e nos ajuda na distinção entre células mesoteliais benignas e malignas, entre mesoteliomas e adenocarcinomas, e consegue sugerir a neoplasia primária em derrames pleurais metastáticos. A positividade da biópsia pleural não cirúrgica é de cerca de 45 a 60%, portanto menor que a da citologia pleural, mas a combinação de citologia oncótica com a biópsia pleural ultrapassa 75% de sensibilidade e a biópsia cirúrgica tem sensibilidade > 90%.

EXAMES PARA DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE PLEURAL

Adenosina deaminase (ADA) no líquido pleural deve ser solicitada na suspeita de tuberculose. ADA > 35 U/L em pacientes com exsudato linfocitário é virtualmente diagnóstica de tuberculose pleural (sensibilidade 93%, especificidade 90%) (81 a 94%, conforme o estudo). Outros autores utilizam um ponto de corte > 40 U/L (sensibilidade de 91 a 100%).

Outras condições podem causar aumento de ADA pleural, como empiema, derrame parapneumônico complicado (usualmente também com neutrofilia, o que exclui TB pleural) e linfoma (usualmente níveis maiores que na TB). Nos casos em que o ADA se mostra maior que 250 U/L, empiema e linfoma passam a ser mais comuns.

A positividade da baciloscopia direta do líquido pleural é muito baixa, sendo menor que 5% na maioria das séries. A positividade da cultura em meio de Löwestein-Jensen varia de 10% a 35% para o líquido pleural e de 39% a 65% em pacientes submetidos à biópsia pleural.

O interferon-gama, quando aumentado, também sugere o diagnóstico de TB pleural. Utilizando um ponto de corte de 140 pg/mL, a sensibilidade pode variar de 86% a 97%, enquanto a especificidade mostra sempre valores acima de 90%.

Uma metanálise demonstrou que, devido ao custo, a dosagem da ADA apresenta melhor relação custo-benefício para o diagnóstico de tuberculose pleural. As reações de PCR para *M. tuberculosis* apresentam sensibilidade extremamente variável entre 20 e 90%, com média de 70%.

A biópsia pleural fechada tem sensibilidade de cerca de 60%. Recomenda-se a coleta de dois a três fragmentos para a realização do exame anatomopatológico e mais um para a realização da cultura. A videotoracoscopia com biópsia apresenta, por sua vez, sensibilidade de 95% para o diagnóstico de TB pleural.

A baciloscopia é positiva em menos de 5% dos casos de TB pleural e as culturas positivam em 30% dos casos, em média. Quando os meios líquidos de cultura para *M. tuberculosis* (BACTEC ou MODS) são utilizados, a positividade do teste é maior, como também eles positivam mais rapidamente.

Outros exames para diagnóstico da TB pleural incluem a lisozima, que é uma enzima bacteriolítica decorrente principalmente da decomposição dos leucócitos. Níveis elevados dessa enzima são encontrados no líquido pleural por tuberculose e nos empiemas. O valor da relação líquido pleural/sangue acima de 1,0 pode ser utilizado no diagnóstico diferencial com exsudatos de outras etiologias. Aumentos significativos (acima de 50 U/I), excluindo empiema, apresentam alta probabilidade de tuberculose.

OUTROS TESTES A SEREM SOLICITADOS NO LÍQUIDO PLEURAL

Bacterioscopia e cultura do líquido pleural só devem ser solicitadas na suspeita de infecção. As culturas têm rendimento de aproximadamente 22% em pacientes com derrame parapneumônico não purulento e de 70% em pacientes com empiema. Resultados negativos podem ser explicados pelo uso prévio de antibióticos ou processamento inadequado das amostras. *Streptococcus pneumoniae*, *S. viridan* e *S. milleri* são os patógenos mais comumente isolados de amostras de infecções adquiridas na

comunidade, enquanto *S. aureus* (principalmente MRSA), *Enterococcus* e enterobactérias são mais comuns em infecções hospitalares.

Quando o hematócrito do líquido pleural é maior que 50% do hematócrito do sangue periférico, o diagnóstico é de hemotórax. A solicitação do hematócrito no líquido pleural não é absolutamente necessária, pois existe uma forma de se estimar o hematócrito do líquido pleural usando a contagem de hemácias desse líquido. A recomendação é de dividir a contagem de células por 100.000. Por exemplo, se a contagem do líquido pleural for 3.000.000/µL de hemácias, o hematócrito será 30%.

Um aumento na amilase do fluido pleural, definida como um valor maior que o limite superior da normalidade da amilase sérica (100-300 U/L), ocorre em neoplasia (mais comum), ruptura esofágica e doença pancreática. Nos dois primeiros exemplos, o subtipo salivar da amilase é responsável pelo aumento, ao passo que o subtipo pancreático aumenta em doenças pancreáticas agudas ou crônicas; elevações importantes podem ocorrer em casos de fístula pancreático-pleural.

Os triglicérides podem ser dosados no líquido pleural se existir suspeita de extravasamento linfático. Valores maiores que 110 mg/dL falam a favor de quilotórax, enquanto menores que 50 mg/dL praticamente excluem esse diagnóstico; valores no intervalo de 50 e 110 devem ser testados para a presença de quilomícrons, que confirma o diagnóstico de quilotórax.

Como comentado anteriormente, o rendimento dos testes disponíveis para tuberculose, como BAAR e cultura, são baixos, porém recentemente testes de amplificação de DNA têm sido desenvolvidos nesse intuito. Testes como o Xpert MTB/RIF detectam rapidamente as sequências de nucleotídeo do *M. tuberculosis* e ainda detectam perfis de resistência a rifampicina, com elevada especificidade, porém ainda deixando a desejar na sensibilidade, que varia bastante nos estudos de validação.

DERRAME PLEURAL SEM DIAGNÓSTICO

Caso não seja possível confirmar o diagnóstico da causa do derrame pleural após a realização de história clínica minuciosa, exames de imagem (incluindo tomografia com contraste, que está indicada nos casos de difícil diagnóstico por conta de sua alta acurácia em identificar lesões associadas: neoplasia, embolia pulmonar, infiltrado pulmonar...) e análise do líquido pleural, pode-se lançar mão de três estratégias: observação, broncoscopia ou biópsia de pleura. A Figura 4 traz um fluxograma descrevendo os passos para abordagem diagnóstica de paciente com derrame pleural.

TABELA 7 Alterações laboratoriais × diagnóstico etiológico do exsudato

Diagnóstico	Alteração laboratorial do líquido pleural
Neoplasia	Citologia positiva
Empiema	Pus ou cultura positiva
Tuberculose	BAAR, cultura positiva ou ADA > 35
Doenças pancreáticas	Amilase aumentada. Pancreatite aguda pode ter aumento de polimorfonucleares
Quilotórax	Triglicérides > 110 mg/dL + Se triglicérides < 55 mg/dL, excluído o diagnóstico Em pacientes com valores de triglicérides entre 55-110 mg/dL, fazer análise de lipoproteínas e para presença de quilomícrons
Pleurite lúpica	Anti-DNAds em altos títulos Céls. LE no líquido pleural (pouco utilizado e menos acurado)
Pleurite reumatoide	Fator reumatoide > 1:320 ou > sérico
Infecção parasitária	Pode ter eosinofilia. Coloração específica positiva, detecção de fungos ou parasitas
Urinotórax	Relação creatinina LP/sérica maior que 1,0 fortemente sugestiva do diagnóstico. Usualmente causada por nefropatia obstrutiva
Embolia pulmonar	Citologia usualmente linfocítica, mas no TEP agudo pode aumentar polimorfonucleares pH > 7,3 Glicose > 60 mg/dL 20% dos casos são transudatos e 80% exsudatos Pode ser hemorrágica (não hemotórax, com hematócrito entre 1 e 20%) Em alguns poucos casos, pode ter eosinofilia

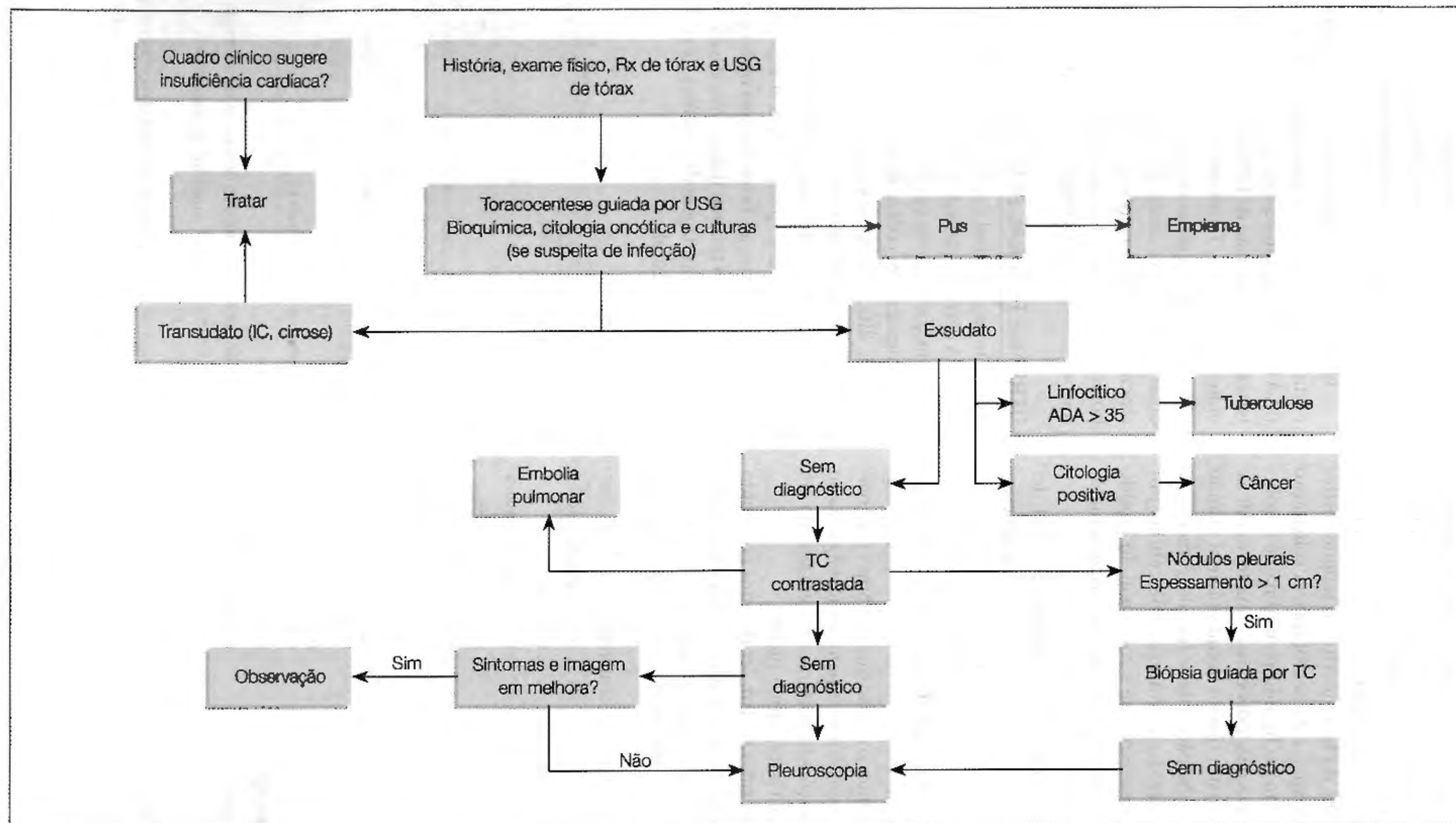


FIGURA 4 Fluxograma para abordagem do derrame pleural.
ADA: adenosina deaminase; IC: insuficiência cardíaca; Rx: raio X; TC: tomografia computadorizada; USG: ultrassonografia.

ABORDAGEM DO DERRAME PLEURAL PARAPNEUMÔNICO

O derrame exsudativo que se associa a um episódio de pneumonia é definido como derrame parapneumônico, sendo a principal causa de derrame pleural inflamatório. Quando há indícios de infecção do líquido pleural, o derrame passa a ser chamado de parapneumônico complicado, e caso o aspecto macroscópico seja purulento, define-se como empiema. Em ambos os casos a drenagem torácica é procedimento mandatório.

Apesar dos avanços no tratamento da pneumonia, a mortalidade dos pacientes que desenvolvem derrame pleural continua muito alta, quando comparada aos pacientes que têm pneumonia, mas não apresentam derrame associado. Além do mais, atrasos na identificação e drenagem dos derrames complicados estão associados a mortalidade ainda maior.

Aproximadamente 20% das pneumonias adquiridas na comunidade desenvolvem derrame pleural identificável pela radiografia de tórax, e desses, 30% vão evoluir com derrame complicado ou empiema. Os sintomas clássicos de empiema, como febre mantida, tosse com expectoração e dor torácica, muitas vezes não vão estar presentes nos idosos, que mais comumente se apresentam com fadiga, anemia e ausência de melhora do quadro de base. Devido a esse quadro oligossintomático, geralmente há atraso na identificação do derrame pleural em pacientes idosos com pneumonia, o que está associado a altas taxas de falha de terapias não cirúrgicas para o empiema. Logo, é crucial considerar a presença de derrame complicado em pacientes idosos com pneumonia.

O grande desafio na abordagem do derrame parapneumônico é identificar os derrames não purulentos daqueles que necessitam de drenagem torácica. A presença de qualquer um dos critérios listados a seguir é muito sugestiva de que a antibioticoterapia isolada não vai ser suficiente para resolução do quadro, sendo mandatória a introdução de dreno intercostal. É mais importante enfatizar que é preferível realizar drenagem torácica em uma situação em que exista dúvida sobre o benefício do procedimento do que deixar de drenar um tórax de um paciente com derrame complicado, pois a mortalidade desses pacientes com esse foco infeccioso fechado é altíssima. Apesar de não ser uma estratégia validada em ensaios clínicos randomizados, a maioria dos autores recomendam que ao invés de realizar a retirada de somente 60 mL para diagnóstico, deva-se realizar o esvaziamento daquele derrame, com potencial benefício terapêutico (não ultrapassando os 1.500 mL já comentados).

A antibioticoterapia a ser prescrita deve ser guiada para *Streptococcus* sp. e germes anaeróbios. Caso o paciente esteja em uso de terapia dupla para pneumonia com betalactâmico e macrolídeo e tenha o diagnóstico de derrame complicado, deve-se suspender a cobertura para germes atípicos e introduzir a cobertura para germes anaeróbios. Por outro lado, se o paciente tiver derrame parapneumônico sem critérios de infecção, a terapia empírica para pneumonia de comunidade deve ser continuada. A antibioticoterapia pode ser ajustada após resultado de culturas do líquido pleural.

Assim que houver estabilidade clínica, retorno ao *status* mental basal e possibilidade de ingerir por via oral, deve ser realizada a transição da antibioticoterapia para via oral.

Os pacientes devem sempre receber terapia nutricional e profilaxia para tromboembolismo venoso (TEV), salvo contraindicações. A Tabela 9 resume a classificação clássica do derrame pleural parapneumônico de Light e a Tabela 10 sugere a antibioticoterapia para estes pacientes.

Um diagnóstico diferencial do empiema e derrame pleural parapneumônico é uma complicação da TB pleural, o denominado empiema tuberculoso, que é uma forma de derrame pleural decorrente da ruptura, para o espaço pleural, de uma lesão pulmonar ricamente habitada por bacilos, representando uma infecção ativa com a contaminação pleural por material caseoso. Os pacientes apresentam líquido purulento, que pode estar associado a infecção bacteriana secundária, principalmente se houver fístula broncopleural. Pneumotórax pode ocorrer como

TABELA 8 Critérios para indicação de drenagem torácica

▪ Derrame pleural ocupando mais que ½ do hemitórax na radiografia
▪ Derrame loculado visto pela TC, USG ou radiografia
▪ Aspiração de pus (empiema)
▪ pH do líquido pleural < 7,2
▪ Glicose do líquido pleural < 60 mg/dL
▪ Identificação de microrganismos na bacterioscopia ou cultura do líquido pleural
▪ Ausência de melhora clínica com antibioticoterapia isolada

TC: tomografia computadorizada; USG: ultrassonografia.

TABELA 9 Classificação do derrame pleural parapneumônico

Classe	Características	Tratamento
I	Pequeno e não puncionável, < 10 mm, raio X em decúbito lateral	Tratar pneumonia, não puncionar
II Parapneumônico não complicado	> 10 mm de espessura, pH > 7,2, glicose > 40 mg/dL e DHL do líquido < 1.000 u/L. Gram ausente e cultura negativa	Tratar pnaumonia Repetir punção, caso paciente sem melhora
III Líquido limítrofe	pH entre 7,0 e 7,2; LP > 40 mg/dL e DHL > 1.000 u/L, Gram ausente e cultura negativa	Toracocentese esvaziadora Se sem melhora, drenagem torácica com tubo fino
IV Parapneumônico complicado	pH < 7,0 ou glicose LP < 40 mg/dL ou Gram ou cultura positivos	Drenagem torácica
V Parapneumônico complicado com loculação	Semelhante ao IV com loculações	Drenagem torácica com injeção de trombolítico no dreno ou videotoracoscopia para tirar loculações
VI Empiema	Líquido francamente purulento	Drenagem torácica com trombolítico ou não e videotoracoscopia precoce
VII Empiema loculado	Líquido purulento com loculações	Drenagem torácica Videotoracoscopia para tirar loculações Se evolução ruim, considera-se toracotomia com decorticação

DHL: desidrogenase lática.

TABELA 10 Antibioticoterapia recomendada para derrame pleural parapneumônico

Endovenosos	Orais
Ampicilina/sulbactam 1,5-3 g 6/6 h	Amoxicilina/clavulanato 500/125 mg 8/8 h
Ceftriaxona 1 g 12/12 h ou 2 g 24/24 h + metronidazol 500 mg 8/8 h	Clindamicina 600 mg 8/8 h
Clindamicina 600 mg 8/8 h	

complicação de fístulas ou ruptura de cavidades por TB no espaço pleural. O diagnóstico deve ser realizado através da pesquisa e/ou cultura de bacilos álcool-ácido resistentes, cultura para bactérias e/ou biópsia de pleura. A ADA pode estar elevada, acima de 40 U/L, não podendo, entretanto, ser utilizada como critério diagnóstico diferencial, pois se encontra aumentada no derrame pleural parapneumônico complicado. A citologia demonstra grande número de neutrófilos, a glicose é baixa, o nível de desidrogenase lática é elevado, e o pH é inferior a 7,2. Diferentemente do que ocorre na TB pleural habitual, o rendimento da pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes e da cultura para TB no empiema tuberculoso é alto, servindo de parâmetro para monitoramento da efetividade do tratamento enquanto houver líquido. É necessário realizar drenagem pleural em sistema fechado. Posteriormente, pleurostomia ou drenagem aberta (por dreno ou próteses) podem estar indicadas e pleuroscopia para lise de aderências deve ser realizada em pacientes com espessamento pleural significativo.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Feller-Kopman D, Light R. Pleural disease. N Engl J Med. 2018;378(8):740-51.
2. Hooper C, Lee YCG, Maskall N, BTS Pleural Guideline Group JL, Rigo P, Radermecker MF. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guidelina 2010. Thorax. 2010;65(Suppl 2):ii4-17.
3. Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, Ball WC. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. Ann Intern Med. 1972;77(4):507-13.
4. Light RW. Pleural effusion. N Engl J Med. 2002;346(25):1971-7.
5. Pleural effusion – Symptoms, diagnosis and treatment. | BMJ Best Practice. Disponível em: https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/287. Acesso em: June 26, 2018.
6. Porcel JM, Esquerda A, Bielsa S. Diagnostic performance of adenosine deaminase activity in pleural fluid: A single-center experience with over 2100 consecutive patients. Eur J Intern Med. 2010;21(5):419-23.
7. Porcel JM, Light RW. Pleural effusions. Disease-a-Month. 2013;59(2):29-57.
8. Porcel JM. Tuberculous pleural effusion. Lung. 2009;187(5):263-70.
9. Saguil A, Wyrick K, Hallgren J. Diagnostic approach to pleural effusion. Am Fam Physician. 2014 Jul 15;90(2):99-104.
10. Sahn SA. Getting the most from pleural fluid analysis. Respirology. 2012;17(2):270-7.

52

Tromboembolismo pulmonar

Rodrigo Antonio Brandão Neto
Júlio César Garcia de Alencar
Julio Flávio Meirelles Marchini
Caio Júlio César dos Santos Fernandes
Fernando de Meo Dulcini
Pedro Perez Barbieri
Eric Sabatini Regueira

Pontos importantes

- A trombose venosa profunda (TVP) e o tromboembolismo pulmonar (TEP) fazem parte do espectro da mesma doença, que é o tromboembolismo venoso (TEV).
- A gravidade dos casos de TEP é dependente de sua apresentação hemodinâmica. Pacientes hemodinamicamente instáveis têm taxa de letalidade de até 45%. Pacientes com TEP, hemodinamicamente estáveis, com menos de 50 anos e sem outras comorbidades, têm taxa de letalidade < 1%.
- A tríade clássica do TEP (dispneia, dor torácica pleurítica e hemoptise) ocorre na minoria dos casos. A dispneia é o sintoma mais frequentemente descrito, relatado em 80% dos casos.
- Em todos os pacientes com suspeita de TEP, o primeiro passo diagnóstico é determinar qual é a probabilidade clínica pré-teste de o paciente apresentar realmente TEP.
- A primeira medida terapêutica em pacientes com TEP é assegurar o suporte hemodinâmico e respiratório, conforme situação clínica do paciente na apresentação.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

A trombose venosa profunda (TVP) e o tromboembolismo pulmonar (TEP) fazem parte do espectro da mesma doença, que é o tromboembolismo venoso (TEV).

O TEP é a terceira maior causa de doença cardiovascular no mundo, com 75 a 269 casos para cada 100.000 habitantes. É mais comum em homens com mais de 70 anos de idade, em quem a incidência pode chegar a 700 casos a cada 100.000 habitantes/ano.

Nos Estados Unidos, estimam-se 600.000 a 900.000 episódios de TEP por ano, com dois terços dos pacientes sendo internados. No Brasil, os dados são escassos e provavelmente subnotificados. O DATASUS registrou 7.412 óbitos por embolia pulmonar no ano de 2016. Acredita-se que esse número seja muito maior, tendo em vista que é uma patologia de difícil diagnóstico clínico, pois pode se apresentar desde como achado de exame em paciente assintomático até como parada cardiorrespiratória (PCR).

A gravidade dos casos de TEP é dependente de sua apresentação hemodinâmica. Pacientes hemodinamicamente instáveis representam 4-5% dos casos, mas têm taxa de letalidade de até 45%. Pacientes com TEP, hemodinamicamente estáveis, com menos de 50 anos e sem outras comorbidades têm taxa de letalidade < 1%.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

O TEP é causado pela impactação de um ou mais êmbolos trombóticos na circulação pulmonar. Ocorre devido à presença de algum dos elementos descritos na tríade de Virchow, que inclui lesão endotelial, estase sanguínea e hipercoagulabilidade.

Os episódios de TEV podem ser classificados em não provocados ou provocados, quando um

fator precipitante é claro. TEP não provocados representam 20% dos casos, e a probabilidade de haver uma trombofilia associada é maior. A maioria dos TEP provocados ocorrem por fatores precipitantes de tempo limitado, como cirurgia ou imobilidade temporária de um membro, ou por fator precipitante persistente, como uma neoplasia maligna. Outros precipitantes incluem doenças ou condições que impedem o fluxo sanguíneo venoso, infecção, doença crônica, uso de estrogênio e gravidez ou fase puerperal inicial. Os pacientes com TEP não provocados têm 15% de chance de recidiva em 1 ano, em comparação com 5% para aqueles com episódio provocado. A mortalidade de TEP provocado em 1 ano é mais alta, provavelmente por refletir o impacto de uma comorbidade associada, como uma neoplasia maligna.

Os principais sítios de origem do TEP são as veias pélvicas, poplíteas, femorais comum e superficial. Cerca de 30 a 40% dos pacientes com TVP apresentam TEP concomitante, mesmo aqueles sem sintomas de embolia. Por outro lado, apenas 30% dos pacientes com TEP apresentam TVP, embora esse número seja próximo a 70% em pacientes hospitalizados.

Os principais fatores de risco para TEP são citados na Tabela 1 e comentados na Tabela 2. O Capítulo "Trombose venosa profunda" também discute os fatores de risco para TEV.

TABELA 1 Fatores de risco para tromboembolismo pulmonar

Risco alto – risco relativo > 10
▪ Antecedente de trombose venosa
▪ Infarto agudo do miocárdio até 3 meses
▪ Cirurgia do quadril ou joelho
▪ Fratura de membros inferiores
▪ Lesão medular
▪ Politrauma
▪ Internação recente por insuficiência cardíaca ou fibrilação atrial
Risco intermediário – risco relativo 2-9
▪ Insuficiência cardíaca descompensada
▪ Acidente vascular encefálico
▪ Insuficiência respiratória aguda
▪ Pneumonia comunitária
▪ Infecção urinária
▪ Cateter venoso central
▪ Neoplasias
▪ Quimioterapia
▪ Parto e puerpério
▪ Uso de anticoncepcionais orais
▪ Doenças autoimunes
▪ Trombofilias
▪ Trombose venosa central
▪ Hemotransfusão
▪ Doença inflamatória intestinal
Risco baixo – risco relativo < 2
▪ Idade avançada
▪ Hipertensão arterial sistêmica
▪ Viagem prolongada
▪ Obesidade
▪ *Diabetes mellitus*
▪ Gravidez
▪ Veias varicosas
▪ Repouso no leito por mais de 3 dias

(continua)

TABELA 1 Fatores de risco para tromboembolismo pulmonar *(continuação)*

A correlação entre o grau de obstrução vascular pulmonar inicial e a evolução clínica do TEP é ruim, mas pacientes sem doença cardíaca ou pulmonar prévia geralmente começam a apresentar sintomas com obstrução de 20% da vasculatura pulmonar. Com maior carga de coágulos e consequente obstrução, a pressão arterial pulmonar e a resistência vascular pulmonar aumentam, levando à dilatação ventricular direita, à redução da pré-carga para o ventrículo esquerdo e à lesão miocárdica, causando a liberação de troponina e peptídeo natriurético tipo B. A dilatação ou lesão do ventrículo direito, evidenciada na tomografia computadorizada (TC) de tórax, no ecocardiograma ou sugerida pela elevação da troponina ou do peptídeo natriurético tipo B, indica insuficiência cardíaca direita e aumento do risco de choque circulatório e de morte.

Os dois principais mecanismos de morte por TEP são a oclusão abrupta da artéria pulmonar e o efeito isquêmico no sistema de condução de His-Purkinje. Aproximadamente um terço dos sobreviventes de grandes TEP apresentam disfunção cardíaca direita persistente e sintomas graves, e aproximadamente 5% evoluem com hipertensão pulmonar crônica e dispneia incapacitante.

Anatomicamente, o TEP "em sela" ou "a cavaleiro" indica um trombo alojado na bifurcação da

TABELA 2 Fatores de risco para tromboembolismo pulmonar (TEP)

Fator	Comentário
Imobilidade	Risco aumenta dependendo da articulação imobilizada, como segue: cotovelo (mínimo), ombro, tornozelo, joelho e quadril (a maioria). Imobilização de dois membros ou de todo o corpo implica maior risco
Obesidade	Risco com IMC > 35 kg/m^2
Idade	Risco aumenta a partir dos 50 anos com elevação progressivamente maior até os 80 anos
Cirurgias recentes	Risco aumenta em cirurgia longa, aberta e sem tromboprofilaxia. Cirurgias de maior risco incluem cirurgia abdominal por neoplasia, cirurgia de substituição de articulação e cirurgia em sistema nervoso central em pacientes com déficits neurológicos
Neoplasias malignas	Risco varia conforme fatores do hospedeiro, estágio e tipo do tumor. Quanto mais indiferenciado o tipo celular e maior a carga tumoral (especialmente metástase a distância), maior é o risco. Neoplasias malignas de maior risco incluem adenocarcinoma, glioblastoma, melanoma, linfoma e mieloma múltiplo; em seguida, câncer de pâncreas, estômago, ovário e células renais. O risco de tromboembolismo venoso (TEV) é mais alto durante a fase de indução da quimioterapia ou com o uso de eritropoiatina
Tabagismo	Não é um fator de risco independente, mas aumenta risco em pacientes com neoplasia maligna, obesidade ou uso de anticoncepcional oral
Gestação	Risco aumenta discretamente
Repouso no leito	Risco aumenta quando > 3 dias
Doenças clínicas significativas	Condições como pneumonia ou sepse com necessidade de internação aumentam o risco em 2 a 9 vezes. Doenças inflamatórias não infecciosas como doença inflamatória intestinal, lúpus e síndrome nefrótica também aumentam o risco
Trombofilias hereditárias	Risco dependente do tipo de trombofilia, mas o aumento de risco varia entre 2 e 9 vezes
Viagens aéreas	Risco aumenta se > 6 a 8 horas
Uso de anticoncepcionais orais com estrogênio	O período de maior risco é nos primeiros meses
Cateter venoso central	Associado com 50% dos TEV em membro superior
Insuficiência respiratória aguda	Principalmente se intubação orotraqueal
Insuficiência cardíaca	Risco correlacionado com grau de disfunção sistólica. Costuma ser mais associada com risco de evolução desfavorável que com a ocorrência de TEP

artéria pulmonar, implicando maior incidência de instabilidade hemodinâmica e mortalidade. Se o trombo se alojar em ramos cada vez mais distantes da artéria pulmonar, o TEP será classificado como lobar, segmentar ou subsegmentar, de acordo com a localização anatômica. Isso terá implicação no tratamento e no prognóstico do paciente.

Já de acordo com a classificação hemodinâmica, os pacientes podem se apresentar instáveis ou estáveis hemodinamicamente. O primeiro caso, também chamado de TEP maciço, caracteriza-se por hipotensão arterial manifesta com pressão arterial sistólica (PAS) menor que 90 mmHg ou queda da PAS em mais de 40 mmHg do basal, por um tempo maior que 15 minutos, ou ainda hipotensão com necessidade de uso de inotrópicos, desde que a instabilidade não seja justificada por outro fator. Já o paciente estável hemodinamicamente é aquele que não preenche os critérios de instabilidade. Nota-se que nesse grupo há uma heterogeneidade na severidade da doença e nos sintomas, abarcando desde pacientes assintomáticos até pacientes com pressão arterial limítrofe e disfunção de ventrículo direito, também classificados com TEP submaciço. Esses conceitos são muito importantes para definir a investigação diagnóstica, o tratamento e o prognóstico do paciente.

ACHADOS CLÍNICOS

Os achados clínicos são extremamente variáveis, com pacientes se apresentando desde pouco sintomáticos até hemodinamicamente instáveis. Pacientes com embolizações semelhantes podem ter apresentações clínicas drasticamente diferentes por diversos fatores, como os citados na Tabela 3.

A tríade clássica do TEP (dispneia, dor torácica pleurítica e hemoptise) ocorre na minoria dos casos. A dispneia é o sintoma mais frequentemente

TABELA 3 Fatores modificadores da apresentação e evolução de pacientes com tromboembolismo pulmonar (TEP)

Fator	Comentário
Doença cardiopulmonar	Pode piorar evolução ou obscurecer os sintomas. Pacientes podem referir dispneia pior que a usual
Disfunção cognitiva	Exige uma coleta de anamnese mais pormenorizada. Até 20% dos pacientes com TEP no departamento de emergência podem ter quadro demencial
Tamanho do coágulo e local da obstrução	Correlação com sintomas respiratórios por maior ou menor defeito de ventilação/perfusão. O local do trombo pode influenciar a percepção e o local da dor
Pacientes jovens e sem comorbidade	Usualmente apresentam menos sintomas

descrito, relatado em 80% dos casos, mas com dispneia em repouso ocorrendo em apenas 50% dos pacientes. O segundo sintoma mais comum é a dor torácica, embora até metade dos pacientes diagnosticados com TEP não apresentem essa queixa, que usualmente tem caráter pleurítico (quando o trombo é periférico, próximo à pleura, por inflamação dessa região) ou subesternal simulando uma síndrome coronariana aguda (por sobrecarga aguda e/ou isquemia do ventrículo direito). O infarto pulmonar nos segmentos basais do pulmão pode se manifestar como dor referida no ombro ou como dor similar a cólica ureteral.

Além dos sintomas comuns de dor torácica e de dispneia, aproximadamente 1% a 2% dos pacientes apresentam sintomas neurológicos, como convulsão ou confusão mental, e outros 17% podem apresentar síncope. Como cerca de 20% das pessoas têm forame oval patente, o TEP que aumenta as pressões do coração direito pode levar ao fluxo de material trombótico direita-esquerda nos átrios e à embolização para circulação cerebral, produzindo sintomas semelhantes aos do acidente vascular cerebral (AVC).

No exame físico, achados de trombose venosa profunda, como edema assimétrico de membros inferiores, devem ser pesquisados. Achados sugestivos de hipertensão pulmonar, como B2 hiperfonética e sopro em foco tricúspide, também podem estar presentes. Sinais vitais anormais, como taquicardia, taquipneia, pulso fino, baixa saturação de oxigênio na oximetria e, às vezes, febre baixa, sugerem estresse cardiorrespiratório agudo. Infelizmente, o TEP não altera os sinais vitais de forma previsível e aproximadamente metade dos pacientes com TEP comprovado tem frequência cardíaca < 100 batimentos/min no momento do diagnóstico. Por sua vez, aproximadamente um terço tem sinais vitais anormais, que se normalizam ainda no DE. As alterações dos sinais vitais ocorrem devido à presença do coágulo e à obstrução ao fluxo sanguíneo, que juntos estimulam as fibras eferentes adrenérgicas para o coração e causam distúrbio ventilação-perfusão pulmonar.

A presença de instabilidade hemodinâmica, definida como PAS < 90 mmHg ou queda de mais de 40 mmHg da PAS basal do paciente mantidos por um período maior que 15 minutos, deve ser detectada precocemente e define o subgrupo de maior mortalidade.

Aproximadamente 10% dos pacientes com EP apresentam temperatura > 38°C e menos de 2% dos pacientes com EP têm temperatura > 39°C. A maioria dos pacientes com TEP tem pulmões limpos na ausculta. Sibilos ou estertores bilaterais tornam possível um diagnóstico alternativo de broncoespasmo ou de pneumonia, mas não excluem TEP (Tabela 4). Por exemplo, o infarto pulmonar pode produzir estertores sobre o segmento pulmonar afetado.

Uma das principais formas de apresentação de TEP é a dispneia inexplicada por achados de ausculta, alterações no eletrogardiograma (ECG) ou radiografia de tórax.

EXAMES COMPLEMENTARES E DIAGNÓSTICO

Oximetria de pulso e gasometria arterial

A oximetria de pulso e a gasometria arterial devem ser colhidas para avaliação dos pacientes com suspeita de TEP. A oximetria de pulso média é menor em pacientes com TEP que em pacientes sem TEP (93 ± 2% vs. 95 ± 3%), embora possa ser normal mesmo em pacientes com a doença. Da mesma forma, em pacientes com TEP, a pressão parcial média de oxigênio no sangue arterial (PaO_2) é menor (73 ± 19 mmHg vs. 80 ± 21 mmHg), e o gradiente alvéolo-arterial é aumentado. A pressão arterial parcial de dióxido de carbono ($PaCO_2$) é geralmente baixa, refletindo um aumento de 20% a 50% na ventilação minuto para compensar a per-

TABELA 4 Sinais e sintomas em pacientes com tromboembolismo pulmonar confirmado na chegada ao departamento de emergência

Sinal/sintoma	Prevalência
Dispneia em repouso	50,1%
Dor torácica pleurítica	39,4%
Dispneia aos esforços	27%
Edema assimétrico de membros inferiores	23,5%
Esforço respiratório	16,4%
Tosse seca	22,9%
Dor torácica	15,2%
Tontura	12,2%
Diaforese	11,7%
Dor abdominal	10,7%
Estertores	8,4%
Febre	9,7%
Sudorese	7,1%
Hemoptise	7,6%
Dor unilateral de membro inferior	5,9%
Síncope	5,5%
Alteração do nível de consciência	4,8%
Angina	3,9%

da de eficiência pulmonar secundária ao aumento do espaço morto. Os pacientes apresentam gasometria normal em cerca de 30% dos casos.

D-dímero

Coágulos de sangue contêm fibrina, que é degradada naturalmente através da ação da plasmina, A degradação da fibrina libera a proteína D-dímero no sangue.

O D-dímero é o principal exame para excluir TEV, pois apresenta alta sensibilidade e baixa especificidade para o diagnóstico. Uma metanálise demonstrou que, em três meses, a incidência de TEV em pacientes com baixa a moderada probabilidade e D-dímero negativo é de 0,4%. Existem diferentes métodos para mensuração do D-dímero:

- Aglutinação pelo látex: realizada à beira do leito, mas com sensibilidade inadequada para uso no DE.
- SimpliRED: teste de aglutinação qualitativo com hemácias. Realizado à beira do leito. Resultado negativo em paciente com baixa probabilidade pré-teste tem alto valor preditivo negativo para excluir TEV.
- ELISA: teste recomendado para uso no DE, com alto valor preditivo negativo. As principais características dos D-dímeros (ELISA) são sensibilidade > 95% e especificidade de 35% a 45%. O D-dímero negativo pelo metódo ELISA exclui TEP em pacientes com probabilidade pré-teste baixa ou moderada.

Deve-se acrescentar que a baixa especificidade do D-dímero não permite seu uso exclusivo para o diagnóstico de TEV, tornando necessária a realização de outros exames para a confirmação de tal diagnóstico. Situações em que a especificidade do D-dímero é muito baixa (até menor que 10%) e que, portanto, raramente são úteis são: pacientes internados, pós-operatório, idosos (> 75 anos) e evento trombótico ou sangramento recentes.

O D-dímero pode aumentar em outras situações com formação de fibrina no espaço vascular ou com reabsorção de produtos de degradação do espaço extravascular. A Tabela 5 cita causas de elevação do D-dímero.

Os valores de D-dímero aumentam com a idade, e um estudo demonstrou melhor performance do exame com *cutoffs* adaptados para idade ao invés do usual corte de 500 μg/mL. Assim, o valor normal do D-dímero em pacientes acima de 50 anos é: idade em anos × 10 μg/mL.

O algoritmo YEARS, publicado no *The Lancet* em 2017, permite excluir TEP com D-dímero menor que 1.000 μg/mL em pacientes sem nenhum dos seguintes achados: 1. sinais clínicos de TVP; 2. hemoptise; e 3. TEP não sendo a principal hipótese diagnóstica. Esse algoritmo reduz em 19% a necessidade de realização de tomografia (reduzindo exposição à radiação), mas requer que todos os pacientes façam D-dímero.

Eletrocardiograma (ECG)

Deve ser realizado em todos os pacientes com suspeita de TEP, embora os achados sejam, em geral, inespecíficos.

TABELA 5 Causas de elevação dos níveis de D-dímero

▪ Hematomas subcutâneos	▪ Neoplasias
▪ Feridas cirúrgicas	▪ Isquemia coronariana
▪ Necrose cutânea	▪ Insuficiência renal
▪ Queimaduras	▪ Insuficiência hepática
▪ Efusões pleurais	▪ Eclâmpsia
▪ Ascite	▪ Cirurgias

Os achados mais comuns do ECG são taquicardia e inversão de onda T em V1 (cada um presente em 38% dos casos) e alterações de segmento ST em V1 a V4.

Quanto aos pacientes que evoluíram com colapso hemodinâmico ou morte, a razão de risco para os achados de ECG está apresentada na Tabela 6 e Figura 1. Podem ainda estar presentes bloqueio incompleto do ramo direito e o achado clássico, mas incomum, de S1-Q3-T3, em 10 a 15% dos pacientes. Deve-se ressaltar que esses achados significam elevação de pressões em câmaras direitas. Em alguns casos, essas alterações podem ser crônicas, não tendo relação com o quadro agudo do paciente.

Prolongamento do intervalo QTc não foi testado neste estudo, mas outros estudos mostram associação com sobrecarga de ventrículo direito.

Radiografia de tórax

Pacientes com TEP podem ter radiografia de tórax com uma ou mais anormalidades, incluindo cardiomegalia, atelectasia basal e infiltrado ou derrame pleural. Todos os achados são inespecíficos para TEP. Em menos de 5% dos pacientes existe uma área em forma de cunha de oligoemia pulmonar (sinal de Westermark, geralmente significa obstrução completa da artéria lobar) ou opacificação periférica em formato de cúpula (corcova de Hampton, indica infarto pulmonar). Os pacientes podem apresentar ainda o chamado sinal de Fleichner, que consiste na artéria pulmonar central distendida. Achados na radiografia de tórax são sumarizados na Tabela 7.

TABELA 6 Razão de risco (*odds ratio*) para componentes de ECG para predizer colapso hemodinâmico e óbito em pacientes com diagnóstico de TEP

Achado do ECG	Razão de risco (IC 95%)
FC > 100 bpm	4,46 (1,68-11,84)
S1	1,76 (1,09-2,85)
Q3	0,98 (0,5-1,93)
T3	1,68 (0,44-6,52)
S1Q3T3	2,06 (1,23-3,45)
Bloqueio de ramo direito incompleto	1,05 (0,46-2,42)
Bloqueio de ramo direito completo	2,67 (1,81-3,95)
Inversão onda T V1-V4	1,69 (0,83-3,43)
Inversão onda T V1	2,63 (1,47-4,73)
Inversão onda T V2	6,94 (2,41-19,96)
Inversão onda T V3	7,07 (1,13-44,22)
Supradesnivelamento de ST em aVR	5,24 (3,98-6,91)
Fibrilação atrial	1,75 (1,15-2,66)

ECG: eletrocardiograma; FC: frequência cardíaca; IC: intervalo de confiança; TEP: tromboembolismo pulmonar.

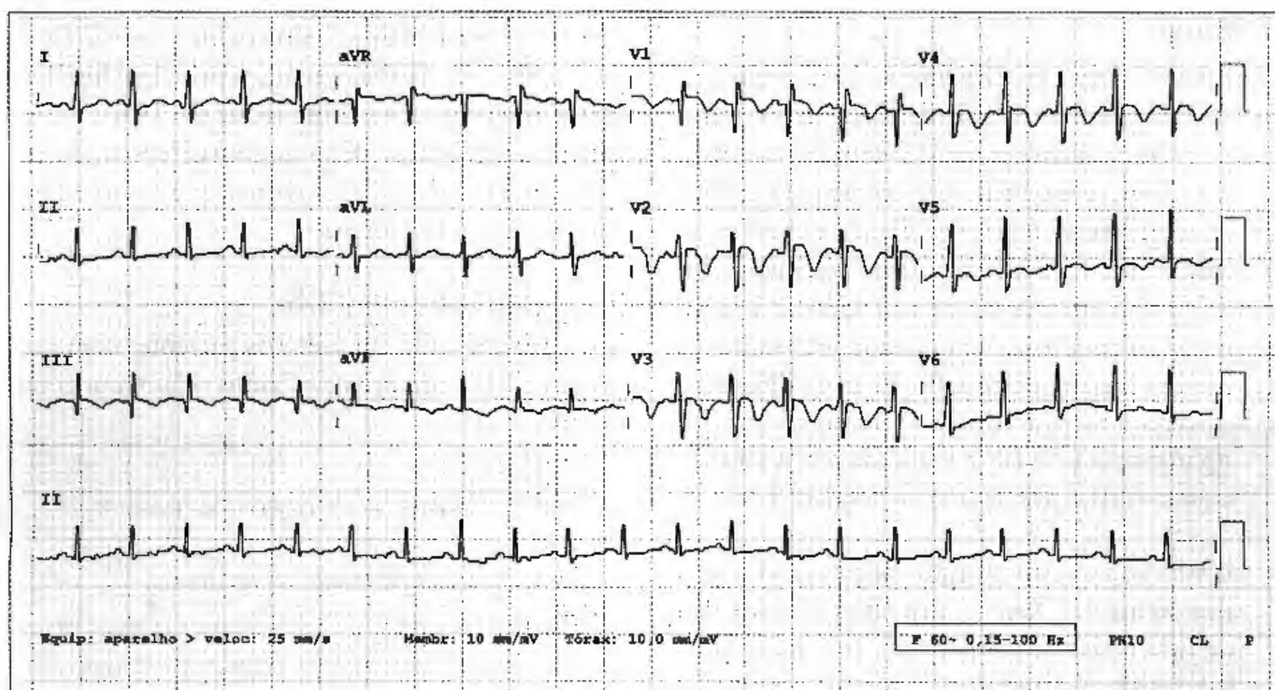


FIGURA 1 Paciente com tromboembolismo pulmonar e eletrocardiograma com sinais de sobrecarga de ventrículo direito: S1Q3T3, bloqueio de ramo direito incompleto, inversão de onda T de V1 a V4 e intervalo QTc prolongado.

TABELA 7 Alterações encontradas na radiografia torácica em pacientes com tromboembolismo pulmonar

Achados	Frequência
Normal	40,1%
Sinal de Westermark	0,4%
Corcova de Hampton	0,8%
Atelectasia	16,9%
Infiltrado pulmonar	13,5%
Derrame pleural	16,2%
Elevação diafragmática	2,5%
Cardiomegalia	11,9%

Angiotomografia de tórax

A angiotomografia computadorizada é a modalidade de imagem mais comum para o diagnóstico de TEP, capaz de identificar um coágulo, como um defeito de enchimento das artérias pulmonares, com contraste. Equipamentos com mais detectores (por exemplo, *scanners* com 64 ou 128 detectores) permitem melhor resolução e observação de defeitos de enchimento em artérias pulmonares subsegmentares.

A sensibilidade diagnóstica e a especificidade de uma angiotomografia computadorizada adequada são maiores que 90%.

A maioria dos protocolos exige que o paciente fique em decúbito dorsal e prenda a respiração por alguns segundos. Na maioria dos centros, o paciente deve ter um cateter IV periférico (calibre 20 ou maior) ou uma linha fixa aprovada para permitir a injeção do contraste. O cateter central não pode ser usado para injeção.

Além do reconhecimento do coágulo, a angiotomografia computadorizada pode detectar diagnósticos alternativos, como pneumonia (presente em 8% a 22% dos casos).

A concordância interobservador na identificação de defeitos de preenchimento segmentar ou maior é alta, mas a concordância para coágulos subsegmentares não tem a mesma *performance*.

Cerca de 10% das TC são inadequadas devido a artefatos de movimento secundários ou opacificação ruim da artéria pulmonar, o que é comum em obesos. Anafilaxia ou edema pulmonar desencadeados por contraste, com risco à vida, são muito raros, ocorrendo em cerca de 1 em 1.000 pacientes. Cerca de 15% dos pacientes submetidos à TC contrastada desenvolvem nefropatia por contraste, definida como um aumento de 25% ou mais na concentração de creatinina sérica dentro de 2 a 7 dias após o exame. Atualmente, a única medida profilática claramente útil para reduzir a nefropatia por contraste é a hidratação com soluções cristaloides intravenosas equilibradas. Outras complicações da TC incluem extravasamento de contraste em um membro, que pode causar dor, síndrome compartimental ou tromboflebite secundária.

Resumindo em relação à angiotomografia pulmonar:

- Indicada em pacientes com probabilidade clínica pré-teste alta ou naqueles com D-dímero positivo.
- Permite avaliar diagnósticos diferenciais.
- É um exame seguro e não invasivo.
- Contribui para a estratificação de risco em pacientes com TEP.

Cintilografia pulmonar de ventilação e perfusão (V/Q)

A cintilografia V/Q pode identificar um defeito de perfusão em locais em que a ventilação é normal.

As imagens de perfusão são geralmente obtidas primeiro; elas requerem um cateter IV periférico para injeção e a capacidade do paciente de se sentar e deitar durante o procedimento. O componente de ventilação requer que o paciente respire em um nebulizador para inalar um aerossol que contenha um isótopo.

Uma cintilografia V/Q homogênea em todo o pulmão na porção de perfusão tem quase 100% de sensibilidade para excluir TEP, independentemente da porção de ventilação. Uma cintilografia V/Q com dois ou mais defeitos centrais em forma de cunha na fase de perfusão, com ventilação normal nessas regiões, indica probabilidade > 80% de TEP. Todos os outros achados cintilográficos, isoladamente, não são diagnósticos.

Atualmente o exame serve principalmente como uma alternativa para pacientes que não podem receber contraste iodado ou se submeter à radiação, como gestantes, pacientes com anafilaxia com contraste EV ou aqueles com doença renal crônica.

Ecocardiograma

O ecocardiograma não consegue excluir o diagnóstico de TEP (apresenta valor preditivo negativo de 40-50%). Sua maior utilidade é a estratificação do TEP.

Sinais de sobrecarga de ventrículo direito podem estar presentes em pacientes com outras patologias,

como hipertensão pulmonar crônica ou doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), sem tromboembolismo pulmonar associado (assim como no ECG).

No paciente que se apresenta com instabilidade hemodinâmica, sem diagnóstico definitivo, o ecocardiograma pode mostrar sinais de sobrecarga de ventrículo direito, direcionando o diagnóstico para TEP.

Arteriografia pulmonar

O exame era considerado o padrão-ouro para o diagnóstico de TEP, no entanto, vem perdendo espaço para a angiotomografia de artérias pulmonares. Atualmente é mais utilizado para guiar terapêuticas invasivas como embolectomia. Deve-se acrescentar que toda a lógica de passos no diagnóstico do TEP tenta racionalizar a investigação de modo a não ser necessária a arteriografia. A angiografia pulmonar identifica um coágulo como um defeito de enchimento dentro da artéria pulmonar. Esse teste requer a colocação de um cateter na artéria pulmonar, geralmente através da veia femoral, seguida da injeção de 150 a 300 mL de material de contraste. O exame é pouco disponível, caro e invasivo.

Ultrassonografia Doppler de membros inferiores

O exame é disponível, barato e pode ser realizado à beira do leito.

Geralmente não é indicado quando a suspeita é TEP, pois é positivo em apenas 30-50% dos pacientes com essa doença. Usualmente, é reservado a pacientes com contraindicações para realizar a angiotomografia e/ou para complementar cintilografia ou angiotomografia inconclusivas.

Outros exames

Outros exames indicados em pacientes com TEP incluem função renal, coagulograma, eletrólitos e solicitações conforme indicação clínica.

Exames para estratificar pacientes com TEP incluem: troponina, peptídeo natriurético cerebral (BNP) e ecocardiograma.

PASSOS PARA O DIAGNÓSTICO DA EMBOLIA PULMONAR

Dos pacientes que são avaliados para possível TEP, o diagnóstico é confirmado em apenas 10% dos casos. Quando os médicos têm maior grau de certeza, eles estão corretos em apenas 17-25% dos pacientes. Como resultado, a abordagem diagnóstica do TEP requer estratégias que minimizem falhas diagnósticas sem expor pacientes a riscos de realização de exames desnecessários.

Em todos os pacientes com suspeita diagnóstica de TEP, o primeiro passo é determinar qual é a probabilidade clínica pré-teste de o paciente apresentar realmente TEP. Ferramentas para essa investigação foram criadas com escores de risco sistematizados para avaliação de pacientes, como o escore de Wells (Tabela 8). Os pacientes classificados como baixo risco apresentam uma probabilidade de 10-12% de apresentar TEP, moderado risco de 30% e alto risco de 65%.

Em pacientes de baixo risco pode-se aplicar o escore PERC (Tabela 9) para descartar a suspeita de TEP e encerrar a investigação. O desempenho do escore PERC foi determinado em pacientes que não tinham TEP e naqueles em que a própria investigação traz mais danos que o conhecimento do diagnóstico. Ressalte-se que a última diretriz europeia sobre TEP não contempla o uso rotineiro do escore PERC.

TABELA 8 Probabilidade pré-teste conforme o escore de Wells

Wells	Original	Simplificado
Característica	Pontuação	Pontuação
Antecedente de TEP ou TVP	1,5	1
Frequência cardíaca > 100 bpm	1,5	1
Cirurgia ou imobilização nas últimas 4 semanas	1,5	1
Hemoptise	1	1
Neoplasia ativa	1	1
Sinais de trombose venosa profunda	3	1
TEP é o principal diagnóstico	3	1
Probabilidade clínica original		
Baixa		0-1
Intermediária		2-6
Alta		≥ 7
Probabilidade clínica simplificada		
TEP provável		0-4
TEP improvável		≥ 5

TEP: tromboembolismo pulmonar; TVP: trombose venosa profunda.

TABELA 9 Escore PERC (*Pulmonary Embolism Rule-Out Criteria*)

■ Idade ≥ 50 anos?
■ Hemoptise?
■ Frequência cardíaca ≥ 100?
■ $SatO_2$ em ar ambiente < 95%?
■ Edema unilateral de membro inferior?
■ Cirurgia ou trauma há menos de 4 semanas, com necessidade de anestesia geral?
■ Antecedente de TEP ou TVP?
■ Uso de estrogênio?
Quando a resposta for negative para todos os fatores, a suspeita de TEP pode ser descartada, com a probabilidade diagnóstica < 2%.

$SatO_2$: saturação de oxigênio; TEP: tromboembolismo pulmonar; TVP: trombose venosa profunda.

Os fluxogramas nas Figuras 3 e 4 indicam os próximos passos de acordo com a probabilidade pré-teste. Na suspeita de TEP em pacientes com probabilidade pré-teste alta, a primeira dose de anticoagulação deve ser realizada antes da confirmação diagnóstica.

Se o TEP não puder ser excluído com a regra PERC, deve-se realizar um teste diagnóstico que possa reduzir a probabilidade pós-teste para < 2,0%. D-dímero de metodologia ELISA é capaz de excluir TEP em pacientes com probabilidade pré-teste baixa ou moderada, com sensibilidade de 95%. D-dímero de metodologia de aglutinação pelo látex ou sangue total em pacientes com probabilidade pré-teste baixa.

A regra de Charlotte (Figura 2) é uma proposta para excluir TEP em pacientes de baixa probabilidade pré-teste.

Em pacientes de baixo risco com PERC positivo, ou risco intermediário, o próximo exame

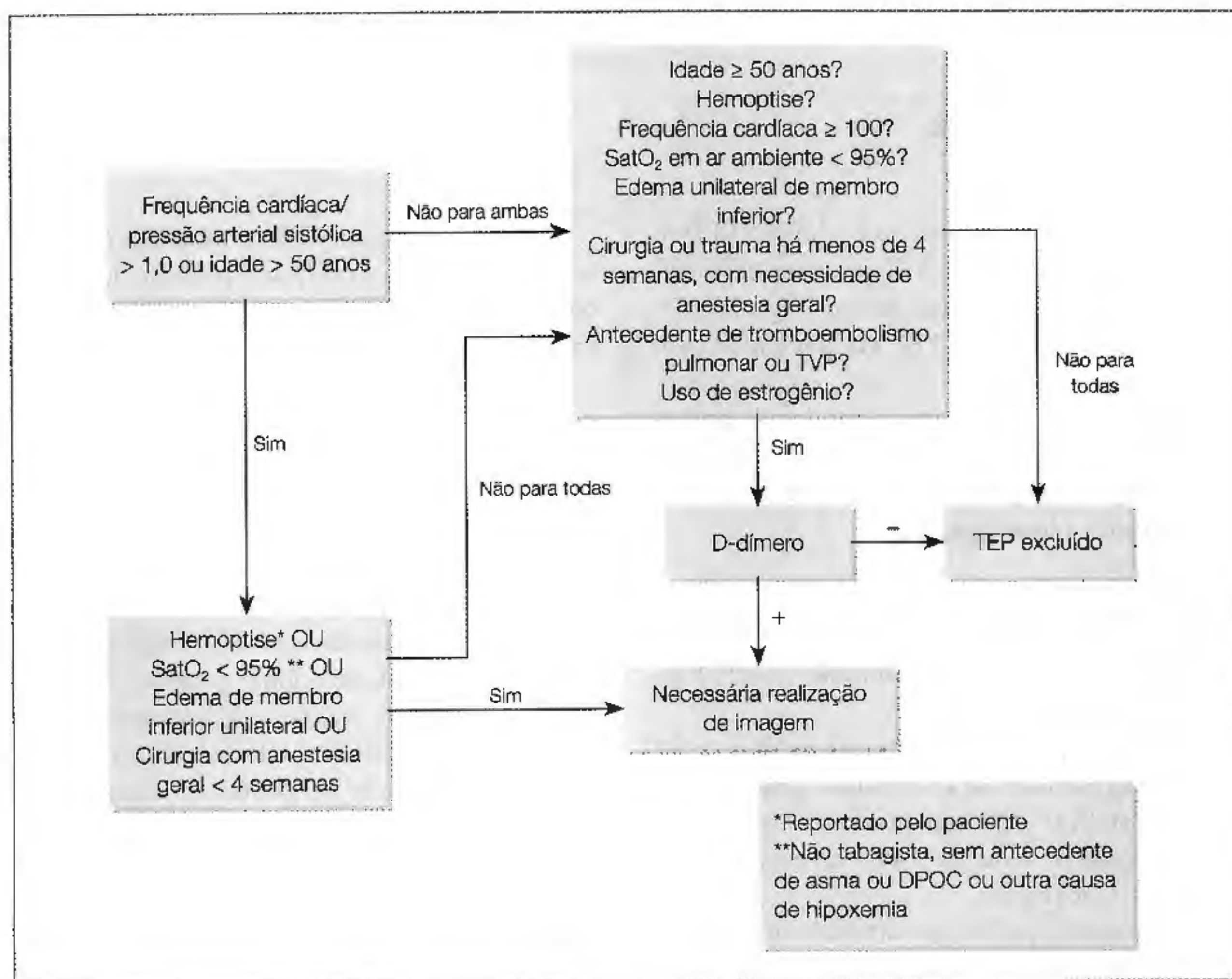


FIGURA 2 Uso da regra de Charlotte para excluir o diagnóstico de tromboembolismo pulmonar.
$SatO_2$: saturação de oxigênio; TEP: tromboembolismo pulmonar; TVP: trombose venosa profunda.

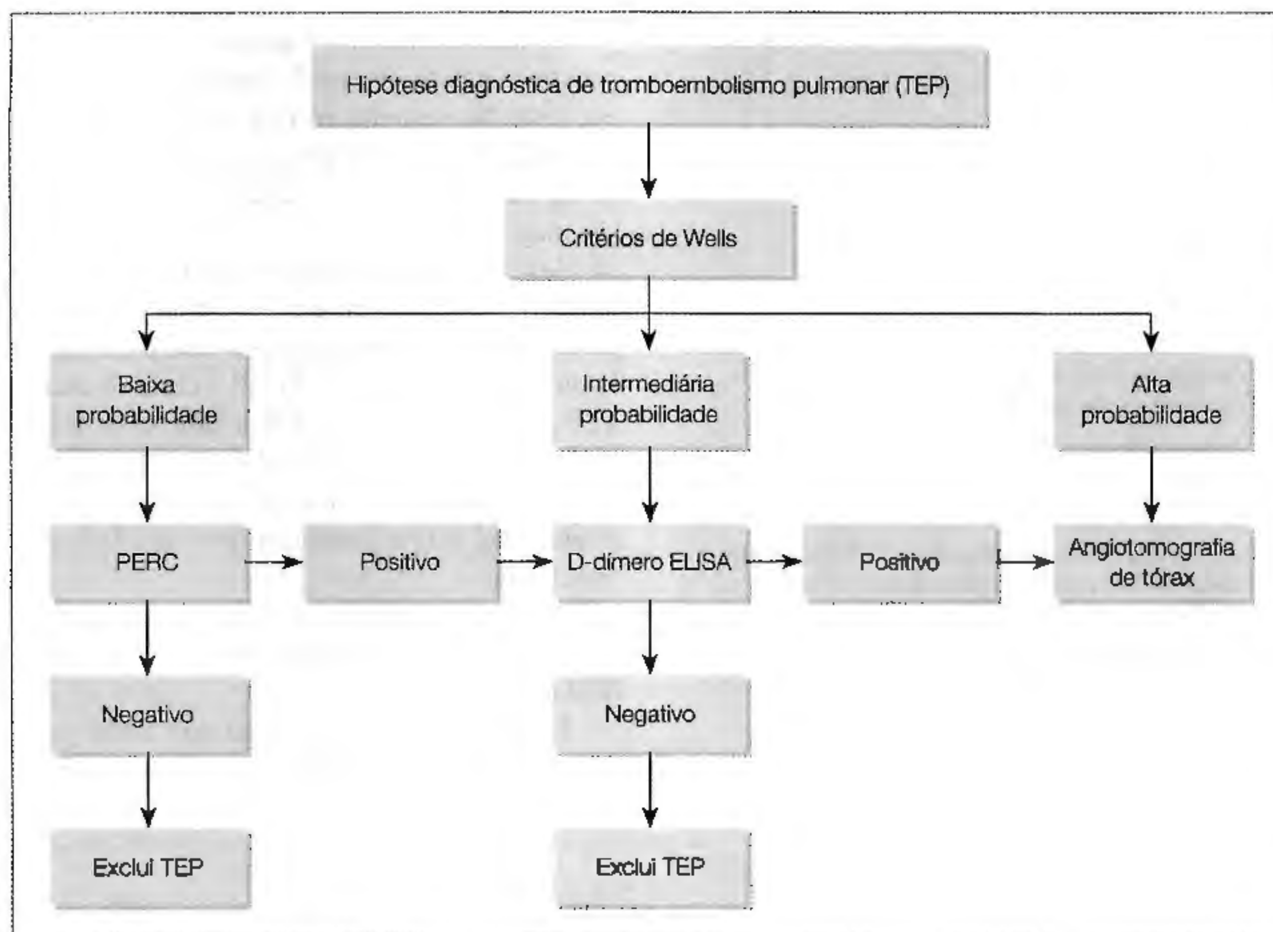


FIGURA 3 Critérios de Wells.

recomendado é a dosagem do D-dímero ELISA. Se o exame vier negativo, TEP pode ser descartado. Ressalte-se que outras metodologias do D-dímero não descartam TEP em pacientes com risco intermediário.

Em pacientes com baixa ou moderada probabilidade com D-dímero positivo e pacientes com alta probabilidade pré-teste de TEP, é recomendado continuar a investigação.

ESTRATIFICAÇÃO DOS PACIENTES

Classicamente, o TEP era classificado com base na gravidade: TEP maciço, TEP submaciço e TEP de menor gravidade:

- TEP maciço: pressão arterial sistólica < 90 mmHg por mais de 15 minutos, pressão arterial sistólica < 100 mmHg com história de hipertensão ou redução > 40% na pressão arterial sistólica basal.
- TEP submaciço: pressão arterial normal, mas com outras evidências de estresse cardiopulmonar.
- TEP de menor gravidade: todos os outros casos.

Em pacientes com TEP confirmado, é importante classificar e estratificar o paciente de acordo com a gravidade do quadro (risco de mortalidade) calculando o escore PESI (Tabela 10 e Figura 5).

Os pacientes PESI classes I e II são considerados de baixo risco e são elegíveis para tratamento domiciliar ou alta precoce, que é definida por alta antes de cinco dias de internação hospitalar – tempo usualmente recomendado de internação para TEP. Uma análise mostrou que, em pacientes com escore PESI < 66 pontos, a internação hospitalar não é custo-efetiva e deveria ser evitada.

Outra forma de selecionar pacientes de baixo risco, que poderiam realizar todo o tratamento ambulatorial, são os critérios HESTIA (Tabela 11). Se todas as respostas às perguntas apresentadas na tabela forem negativas e o paciente for classificado como PESI I ou II, ele é um candidato adequado para tratamento ambulatorial. Nesses pacientes não é necessária dosagem de troponina e BNP. Caso a dosagem seja inadvertidamente realizada e venha alterada, o paciente é reclassificado como de risco intermediário baixo.

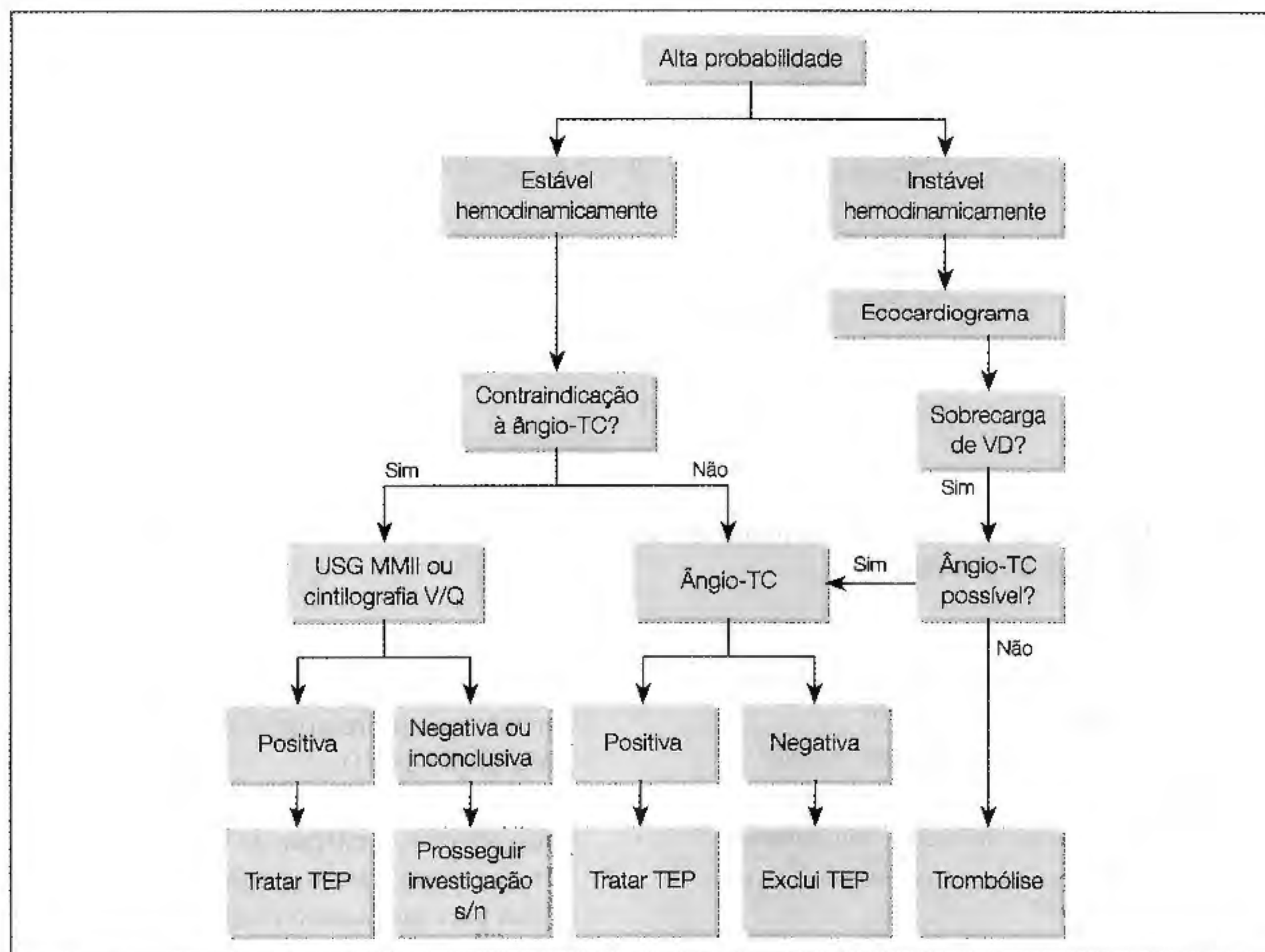


FIGURA 4 Fluxograma para média e alta probabilidades pré-teste de tromboembolismo pulmonar (TEP). MMII: membros inferiores; TC: tomografia computadorizada; USG: ultrassonografia; VD: ventrículo direito.

TABELA 10 Cálculo do escore PESI (*Pulmonary Embolism Severity Risk*)

Variável	Pontuação
Idade	Idade em anos
Sexo masculino	10
Neoplasia	30
Insuficiência cardíaca	10
Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)	10
Frequência cardíaca ≥ 110	20
Pressão sistólica < 100 mmHg	30
Frequência respiratória > 30	20
Temperatura < 36°C	20
Alteração aguda do nível de consciência	60
Saturação arterial de O_2 < 90%	20
Classificação	**Pontos**
Classe I	≤ 65
Classe II	66-85
Classe III	86-105
Classe IV	106-125
Classe V	> 125

Para os pacientes classificados como classes III e IV, devemos realizar:

- Dosagem de troponina e BNP.
- Aferição de disfunção de ventrículo direito (VD) (ecocardiograma ou tomografia computadorizada com contraste).

Caso apenas um desses dois itens venha alterado, o paciente é classificado como de risco intermediário baixo. Considera-se disfunção de VD em exames de imagem: retificação de septo interventricular, dilatação de VD (relação VD/VE ≥ 0,9-1,0), hipocinesia de parede livre de VD, insuficiência tricúspide ou redução do TAPSE. Ressalte-se que a dilatação de VD pode ser visualizada na angiotomografia. Os pacientes nessa classificação devem ser internados e monitorizados. Caso os dois itens venham alterados, o paciente é classificado como de risco intermediário alto. Além de internação e monitorização, deve-se ficar atento para descompensação hemodinâmica que indica a trombólise.

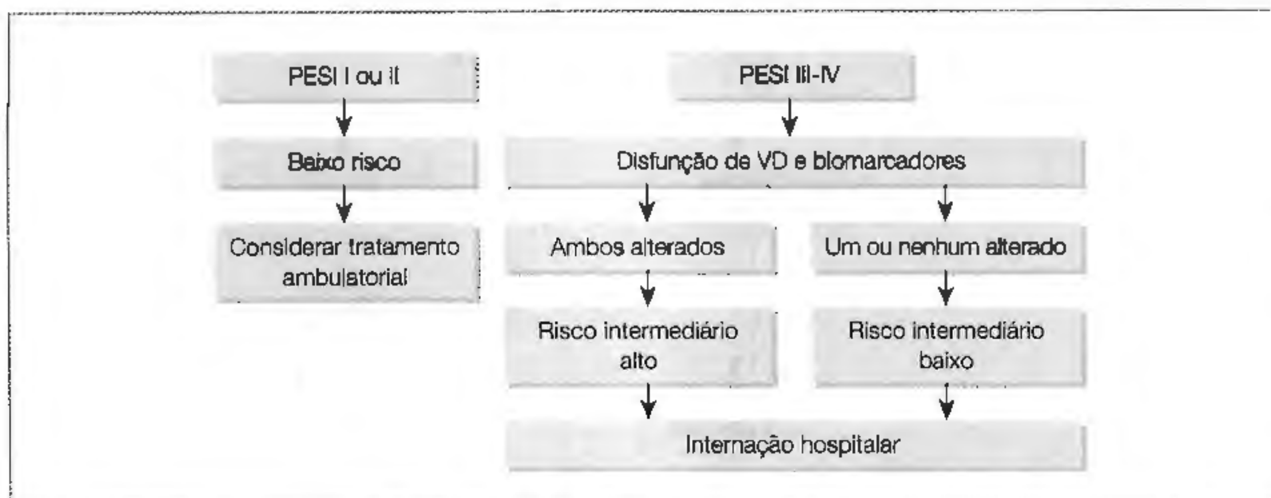


FIGURA 5 Fluxograma de tratamento do tromboembolismo pulmonar (TEP) de acordo com a gravidade do quadro medido pelo escore PESI.
VD: ventrículo direito.

TABELA 11 Critérios HESTIA para possibilidade de tratamento ambulatorial de TEP

▪ O paciente está instável hemodinamicamente?
▪ É necessário realizar trombólise ou trombectomia?
▪ Sangramento ativo ou alto risco de sangramento?
▪ Foi necessário suporte de O_2 por mais de 24 h para obter $SatO_2 > 90\%$?
▪ Diagnóstico de TEP em vigência de anticoagulação?
▪ Dor grave que necessitou de medicações IV por mais de 24 h?
▪ Razão médica ou social que indica internação?
▪ *Clearance* de creatinina < 30 mL/min?
▪ Insuficiência hepática?
▪ A paciente está grávida?
▪ Histórico documentado de plaquetopenia induzida por heperina?

$SatO_2$: saturação de oxigênio; TEP: tromboembolismo pulmonar.

TRATAMENTO

A primeira medida em pacientes com suspeita de TEP é assegurar o suporte hemodinâmico e respiratório, conforme sua situação clínica na apresentação.

Suporte hemodinâmico

Deve-se lembrar de que a principal causa de morte no TEP é falência de VD levando a baixo débito cardíaco. No caso de pacientes com esse quadro, deve-se ter em mente as seguintes considerações:

- Cristaloide, em *bolus* de até 500 mL, em pacientes hipotensos, pode melhorar hipotensão e índice cardíaco, e pode ser testado antes da introdução de drogas vasoativas. Ressalva-se, no entanto, que sobrecarga volêmica pode piorar a disfunção de VD.
- Reposição volêmica agressiva pode ser prejudicial e piorar o estresse de VD.
- Drogas vasoativas são frequentemente necessárias para melhorar o inotropismo cardíaco, elevar a pressão arterial e garantir a perfusão tecidual adequada.
- Dobutamina deve ser considerada em pacientes com índice cardíaco reduzido; essa costuma ser a primeira droga prescrita com o intuito de melhorar o débito de VD.
- Norepinefrina aumenta a pressão arterial sistêmica e melhora a perfusão coronariana; melhora a função de VD por ação inotrópica positiva direta.
- Epinefrina combina os efeitos das duas drogas anteriores.

Essas informações encontram-se sistematizadas na Tabela 12.

SUPORTE RESPIRATÓRIO

Hipoxemia e hipocapnia são frequentemente encontradas. Hipoxemia é geralmente reversível com a administração de oxigênio.

Quando a ventilação mecânica for necessária, evitar o uso de drogas hipotensoras durante sedação para intubação orotraqueal. Se hipotensão importante ou choque, o uso de hipnóticos cardiodepressores como propofol ou midazolam deve ser evitado. Usar pressão de platô < 30 cmH_2O, objetivando

TABELA 12 Suporte hemodinâmico em pacientes com tromboembolismo pulmonar

Condição clínica	Medicamento	Observação
Hipotensão por disfunção de VD	Cristaloide até 500 mL	Maiores volumes de infusão estão associados com piora da função de VD
Hipotensão persistente	Norepinefrina (NE)	Aumento da pressão arterial sistêmica
		Melhora da função de VD por ação inotrópica positiva direta
		Aumento da perfusão coronariana
	Dobutamina	Usada em pacientes com índice cardíaco reduzido
	Epinefrina	Combina os efeitos de NE e dobutamina

VD: ventrículo direito.

minimizar a pressão intratorácica para não agravar déficit de retorno venoso.

Anticoagulação parenteral

O esteio do tratamento de pacientes com TEP é a anticoagulação sistêmica para evitar a formação de novos coágulos e permitir que a fibrinólise endógena continue, exceto se houver contraindicações. A anticoagulação não dissolve o trombo, mas evita o crescimento dele. Estudos pequenos mostram algum grau de associação de anticoagulação e recanalização do trombo tardiamente.

As duas opções mais comumente utilizadas são a heparina não fracionada e a heparina de baixo peso molecular. A anticoagulação inicial para o TEP também pode ser realizada com rivaroxabana por via oral. Ainda quanto ao TEP, outra opção é o apixaban. A dabigatrana e a edoxabana também podem ser usadas, mas requerem anticoagulação com heparina inicial.

As evidências sugerem benefício com o uso de heparinas de baixo peso molecular (HBPM) em comparação com a heparina não fracionada para tratamento de TEP e TVP em termos de desfechos compostos (sangramento e morte) e custo, embora a magnitude do benefício não seja grande.

Se não houver certeza sobre a presença de TEP, a probabilidade pode guiar a introdução de terapia com anticoagulação.

Em pacientes com probabilidade pré-teste de TEP > 20%, é recomendada a anticoagulação empírica, pois os benefícios excedem os riscos (sangramento e trombocitopenia induzida por heparina). O atraso na administração de heparina a pacientes com TEP está associado com o aumento da mortalidade, mas nenhum estudo demonstrou que a heparina, administrada precocemente e antes da realização de exame de imagem, melhora a morbimortalidade.

Em pacientes com insuficiência renal grave e TVP aguda ou TEP, a maioria dos especialistas recomenda a heparina não fracionada em relação à heparina de baixo peso molecular.

Opções para anticoagulação estão descritas a seguir.

Heparina de baixo peso molecular (HBPM)

Atua como inibidor do fator Xa. A preferência é prescrever HBPM uma vez ao dia. A prescrição de 12/12 horas aumenta uma picada ao dia e não apresenta maior eficácia. As doses são:

- Enoxaparina: SC: 1,5 mg/kg de peso, 1 x/dia.
- Dalteparina: 200 unidades/kg de peso, 1 x/dia (medicação mais validada em pacientes com neoplasia).
- Nadroparina: 171 unidades/kg de peso, 1 x/dia (evitar em pacientes com > 100 kg).
- Tinzaparina: 175 unidades/kg de peso, 1 x/dia (evitar em pacientes com > 70 anos de idade).

Deve-se lembrar de que a segurança da HBPM se aplica a indivíduos com função renal normal e peso entre 40 e 120 kg; em pacientes fora dessa faixa de peso, considerar outras alternativas. A medicação pode ser prescrita em disfunção renal, mas neste caso é obrigatório monitorizar, seja com dosagem sérica da heparina de baixo peso, seja com monitorização da inibição antifator-Xa – exames indisponíveis na maioria dos hospitais.

Heparina não fracionada

A resposta anticoagulante da heparina não fracionada apresenta grandes variações entre diferentes pacientes, por esse motivo, a resposta deve ser monitorizada pelo TTPA. As recomendações para o tratamento hospitalar sugerem o seguinte:

- Dose de ataque de 80 UI/kg endovenosa (alternativa: dose única de 5.000 U).

- Infusão contínua com dose inicial de 18 UI/kg/h e ajuste da dose pelo TTPA com o objetivo de atingir valores de 1,5-2,5.

Deve-se verificar o número de plaquetas no terceiro e no quinto dia de uso devido ao risco de plaquetopenia autoimune pela heparina. A relação do TTPA deve ser verificada inicialmente a cada 6 horas e depois diariamente. A heparina deve ser descontinuada apenas quando o INR obtido com a anticoagulação oral estiver em níveis adequados (INR 2-3) por dois dias consecutivos.

Um estudo canadense com 708 pacientes (TVP e TEP) comparou HBPM subcutânea com heparina não fracionada também subcutânea e mostrou que não há diferença de resultados. Os mais recentes consensos já reconhecem essa terapêutica como eficaz, sobretudo se a heparina de baixo peso molecular não estiver disponível.

O protocolo para o tratamento é o seguinte:

- Heparina não fracionada "concentrada" (1 mL = 20.000 U de heparina ou 1 mL = 25.000 U de heparina). As preparações utilizadas para profilaxia de TVP (1 mL = 5.000 U de heparina) não são ideais para serem usadas, pois o volume administrado no espaço subcutâneo é muito grande.
- Dose inicial: 333 U/kg peso, SC.
- Manutenção: 250 U/kg peso, SC, 12/12 h.
- Não há necessidade de controle de coagulograma.
- As incidências de plaquetopenia, sangramento ou recorrência da TVP/TEP foram semelhantes.

O estudo excluiu pacientes com creatinina > 2,3 mg/dL.

A heparina não fracionada é a primeira escolha para o paciente em diálise ou com doença renal crônica avançada (ClCr < 15 mL/min.). A heparina não fracionada é usualmente preferida em casos de instabilidade hemodinâmica, disfunção renal, extremos de peso e idade e em pacientes com alto risco de sangramento.

Fondaparinaux

É um pentassacarídeo sintético com ação inibidora direta do fator Xa, também usado por via subcutânea, uma vez ao dia e sem necessidade de monitorização, embora não deva ser usado em pacientes com *clearance* de creatinina menor que 30 mL/min. É uma medicação relativamente nova, segura, prática, mas de alto custo e pouco disponível no Brasil. Representa uma boa opção para pacientes alérgicos a heparina ou com plaquetopenia induzida pela heparina, embora a melhor opção nessa situação sejam os inibidores diretos da trombina.

As doses são:

- Peso menor que 50 kg: 5 mg SC, 1 x/dia.
- Peso 50-100 kg: 7,5 mg SC, 1 x/dia.
- Peso maior que 100 kg: 10 mg SC, 1 x/dia.

Inibidores da trombina

A lepirudina e a bivalirudina são inibidores diretos da trombina e são opções para pacientes que desenvolvem plaquetopenia induzida por heparina. Apenas a bivalirudina está sendo produzida comercialmente e sua dose é de 0,15 mg/kg/hora, mantendo TTPA entre 1,5 e 2,5 vezes o controle. Doses de 0,14 mg/kg/hora são indicadas em disfunção hepática e de 0,03-0,05 mg/kg/hora se disfunção hepática e renal combinadas. Essas medicações estão indisponíveis no Brasil.

Anticoagulação oral

A anticoagulação oral deve ser instituída precocemente, na maioria das vezes concomitante à anticoagulação parenteral.

Varfarina

Deve ser iniciada concomitantemente à anticoagulação parenteral, exceto nos casos de alto risco de sangramento.

Inicia-se com 5 mg por dia, com ajustes conforme INR.

Rivaroxabana

Dose de 15 mg por via oral (VO) a cada 12 horas, por 21 dias, seguida de 20 mg VO uma vez ao dia. Opção para anticoagulação totalmente oral do TEP, sem necessidade de anticoagulação parenteral inicial.

Apixabana

Administrar 10 mg VO a cada 12 h, por 7 dias, seguidos de 5 mg VO a cada 12 h.

Deve-se lembrar de que tanto a rivaroxabana como a apixabana são contraindicadas em caso de disfunção renal.

Pacientes com contraindicação à anticoagulação plena podem ser tratados com filtro de veia cava.

A anticoagulação oral exclusiva é uma opção, com menor risco de sangramento quando compa-

TABELA 13 Anticoagulantes parenterais (IV e SC)

Medicação	Primeira escolha	Preferível	Observações
HNF (heparina não fracionada)	Pacientes hipotensos/choque Disfunção renal com ClCr < 30 mL/kg	Extremos de peso ▪ Alto risco de sangramento ▪ Idade avançada	Uso IV em bomba de infusão Monitorização por TTPA Não depende de função renal
HBPM (heparinas de baixo peso molecular)	Pacientes sem instabilidade hemodinâmica	Paciente oncológico Menor risco de sangramento maior ESC *Guideline* Menor incidência de HIT	Não usar se *clearance* < 30 mL/min Ajuste de dose por peso e se maior que 75 anos
Fondaparinux	Pacientes sem instabilidade hemodinâmica	Menor risco de sangramento maior ESC *guideline* Menor incidência de HIT	Não usar se *clearance* < 30 mL/min Ajustar dose por peso e função renal Inibidor direto do fator Xa Sem necessidade de monitorização Posologia simples SC 1 x/dia

ClCr: *clearance* de creatinina; HIT: *heparin induced thrombocytopenia*; TTPA: tempo de tromboplastina parcial ativada.

TABELA 14 Anticoagulação endovenosa com heparina sódica

TTPA de 6/6 h	Ajuste
Administrar *bolus* de 5.000 UI e iniciar infusão em 1.000 UI/h. Diluição padrão: 250 mL SF 0,9% + heparina sódica 25.000 UI	
< 1,2	*Bolus* de 5.000 UI e aumentar infusão em 2 mL/h
1,2-1,49	*Bolus* de 2.500 UI e aumentar infusão em 1 mL/h
1,5-2,3	Manter
2,31-3	Reduzir em 1 mL/h
> 3,0	Pausar bomba por 1 h e reduzir infusão em 2 mL/h

TTPA: tempo de tromboplastina parcial ativada.

TABELA 15 Anticoagulação subcutânea com heparinas de baixo peso molecular

	Dosagem	Intervalo
Enoxaparina	1 mg/kg (150 mg/dose máx) 1,5 mg/kg (150 mg/dose máx)*	12/12 h 1 x/dia
Tinzaparina	175 UI/kg (18.000 UI/dia)	1 x/dia
Dalteparina	100 UI/kg (18.000 UI/dia) 200 UI/kg	12/12 h 1 x/dia
Nadroparina**	86 UI/kg (17.100 UI/dia) 171 UI/kg	12/12 h 1 x/dia

Contraindicação: clearance < 30 mL/min.
* Aprovada nos EUA, porém não aprovada em todos os países da Europa como forma válida de tratamento. ** Aprovada para o tratamento em alguns, porém não em todos os países da Europa.

TABELA 16 Anticoagulação subcutânea com fondaparinux

Peso	Dosagem	Intervalo
Peso < 50 kg	5 mg	1 x/dia
Peso 50-100 kg	7,5 mg	
Peso > 100 kg	10 mg	

Contraindicação: *clearance* < 30 mL/min.
Reduzir dose em 50% se *clearance* 30-50 mL/min.

TABELA 17 Transição de anticoagulação parenteral para anticoagulação oral

Medicamento	Dose	Contraindicação	Observação
Dabigatran	150 mg VO 12/12 h	ClCr < 30 mL/min	Iniciar após 5-7 dias de anticoagulação parenteral
Endoxaban	60 mg VO 1 x/dia	ClCr < 30 mL/min	Reduzir dose em 50% se *clearance* entre 30-50 mL/min Iniciar após 5-7 dias de anticoagulação parenteral
Varfarina	5 mg VO 1 x/dia	Gestação	Pode ser iniciado no mesmo dia da anticoagulação parenteral Monitorização por TP/INR Deve-se aguardar INR na faixa (entre 2 e 3) por 2 dias para se suspender anticoagulante parenteral

ClCr: *clearance* de creatinina; INR: razão normalizada internacional; TP: tempo de protrombina.

TABELA 18 Opções de anticoagulação oral exclusiva

Medicamento	Dose inicial	Dose de manutenção	Contraindicação
Rivaroxaban	15 mg VO 12/12 h por 3 semanas	20 mg 1 x/dia	*Clearance* < 30 mL/min
Apixaban	10 mg VO 12/12 h por 7 dias	5 mg VO 12/12 h	*Clearance* < 25 mL/min

rada a HBPM, sem necessidade de ponte com anticoagulantes parenterais. Pode ser realizada com rivaroxaban e apixaban.

Tempo de anticoagulação

Para pacientes que irão utilizar antagonistas da vitamina K, deve ser lembrado que o objetivo é manter o INR entre 2,0 e 3,0. O tempo recomendado de tratamento com anticoagulação é o seguinte:

- Para pacientes com TEP causado por cirurgia ou fator de risco transitório, o tempo recomendado de tratamento é de 3 meses.
- Para pacientes sem fator precipitante de TEP, o tempo mínimo de tratamento é de 3 meses. As diretrizes recentes recomendam 3 meses – ao invés de períodos mais prolongados – para pacientes com alto risco de sangramento, e períodos maiores para pacientes com risco pequeno/moderado de sangramento.
- Para pacientes com um episódio seguido de TEV, é recomendada anticoagulação por período estendido, além de 3 meses em caso de risco até moderado de sangramento e em caso de alto risco de sangramento.
- Para pacientes com neoplasia maligna ativa, o período recomendado de tratamento é de mais de 3 meses, independentemente do risco de sangramento.
- Em pacientes com TEV sem fator provocativo claro, recomenda-se o uso de aspirina após a interrupção da anticoagulação.
- Pacientes com TEP subsegmentar e sem TVP proximal, com baixo risco de TEP recorrente, podem ser observados clinicamente; em caso de alto risco, deve-se iniciar a anticoagulação.
- Pacientes com neoplasia maligna com câncer ativo necessitam de tratamento, sendo a HBPM aquele com melhor evidência por pelo menos 6 meses. Alguns pacientes não podem aplicar injeções por períodos prolongados, forçando a escolha entre varfarina oral *versus* anticoagulante oral mais recente. Dados de quatro estudos com novos agentes para TEV relacionados ao câncer (dabigatrana, rivaroxabana e edoxabana) mostram melhores resultados com inibidores da trombina ou do fator Xa em comparação com a varfarina.

TABELA 19 Fatores de risco para sangramento

Idade > 65 anos	Diabetes
Idade > 75 anos (2 pontos)	Anemia
Sangramento prévio	Terapia antiplaquetária
Câncer	Controle de anticoagulação ruim
Câncer metastático (2 pontos)	Comorbidades e perda de capacidade funcional
Insuficiência renal	Cirurgia recente
Insuficiência hepática	Quedas frequentes
Plaquetopenia	Abuso de álcool
AVC prévio	Uso de anti-inflamatórios não esteroidais

Baixo risco: 0 fator. Moderado risco: 1 fator. Alto risco: 2 ou mais fatores.
AVC: acidente vascular cerebral.

Filtros de veia cava inferior

Benefício incerto, discutido em metanálise, que sugeriu ausência de benefício. É utilizado principalmente em pacientes com contraindicações a anticoagulação. Dentre os filtros disponíveis, os removíveis são preferenciais, pois, uma vez que a contraindicação à anticoagulação seja resolvida, o filtro pode ser removido e o paciente, anticoagulado. Indicações:

- Pacientes com episódios recorrentes de TEV que ocorrem apesar da anticoagulação adequada.
- Pacientes com TEV com indicação de anticoagulação, nos quais é contraindicado o uso de anticoagulantes.

Trombólise

Pacientes com TEP maciço ou hipotensão se beneficiam da fibrinólise, que está indicada exceto se a hipotensão for apenas transitória e sem sinais de hipoperfusão.

Em pacientes sem hipotensão ou hemodinamicamente estáveis, existe a dúvida de iniciar ou não tratamento com trombólise. Um subgrupo de pacientes com TEP submaciço pode apresentar critérios de gravidade definidos por:

- Dilatação ou hipocinesia do ventrículo direito.
- Troponina elevada.
- Peptídeo natriurético tipo B ou hipoxemia persistente com desconforto respiratório.

O estudo PEITHO, com mais de 1.000 pacientes, comparou a terapia trombolítica (tenecteplase) com heparina *versus* placebo e heparina em pacientes com TEP agudo, normotensos e com evidência de disfunção do VD (confirmada por ecocardiografia ou tomografia computadorizada e troponina positiva). A tenecteplase foi administrada como injeção IV com dosagem baseada no peso (30 mg para ≤ 60 kg; 35 mg para 61 a 69 kg; 40 mg para 70 a 79 kg; 45 mg para 80 a 89; 50 mg para ≥ 90 kg) e a heparina não fracionada ou heparina de baixo peso molecular.

Em comparação com a heparina isolada, a trombólise resultou em uma redução no desfecho primário de morte ou descompensação hemodinâmica sete dias após a randomização (6 *versus* 3%; OR 0,44, 95% IC: 0,23-0,87); não houve diferença na mortalidade em 7 ou 30 dias (2,4 *versus* 3,2% em 30 dias). A administração de agentes trombolíticos foi associada com sangramento extracraniano (6 *versus* 1%), sangramento maior (12 *versus* 2%) e acidente vascular cerebral hemorrágico (2 *versus* 0,2%).

Em uma análise de subgrupo de pacientes com mais de 75 anos, os benefícios da terapia foram mantidos, mas as taxas de sangramento extracraniano foram maiores (11 *versus* 0,6%). O seguimento em longo prazo desses pacientes (aproximadamente 3,5 anos) não relatou diferença na mortalidade (20 *versus* 18%) e nenhuma diferença na dispneia, capacidade de exercício, disfunção ventricular direita ou hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (2 *versus* 3%).

Em pacientes que evoluírem com deterioração clínica deve-se considerar a realização de trombólise. Os agentes trombolíticos aprovados para o tratamento do TEP são sumarizados na Tabela 20. Uma alternativa nesses pacientes é a trombólise com 50 mg de alteplase IV sistêmica, metade da dose aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA), que representa uma dose mais segura perante a ocorrência de eventos adversos.

Na suspeita de parada cardiorrespiratória (PCR) por TEP, embora controversa, está autorizada a trombólise durante a ressuscitação cardiopulmonar (RCP). A RCP deverá continuar por no mínimo 40-60 minutos após a administração do trombolítico. A heparina não fracionada não deve ser infundida durante a administração de estreptoquinase ou uroquinase, mas pode ser mantida quando se usa alteplase. Nos pacientes recebendo enoxaparina ou fondaparinux, é necessário aguardar 12 a 24 h para iniciar a anticoagulação.

A trombólise, tanto para pacientes hemodinamicamente instáveis como para pacientes de risco intermediário, apresenta maior benefício quando realizada nas primeiras 48 horas de apresentação, mas a janela de benefício terapêutico se estende por até 14 dias.

TABELA 20 Trombolíticos aprovados para tromboembolismo pulmonar e dose

Estreptoquinase	250.000 UI IV em *bolus* em 30 min, seguido de 100 UI/h por 12-24 h
	1.500.000 UI IV em 2 horas – preferível
rtPA	100 mg IV em 2 horas – preferível
	0,6 mg/kg IV em 15 min (dose máxima de 50 mg)
Tenecteplase	30 mg para ≤ 60 kg; 35 mg para 61 a 69 kg; 40 mg para 70 a 79 kg; 45 mg para 80 a 89; 50 mg para ≥ 90 kg

Pacientes com indicação clínica, mas com contraindicação à trombólise, podem ser eventualmente tratados com embolectomia.

A trombólise direcionada por cateter é realizada através da cateterização da artéria pulmonar. É indicada por diretrizes nas seguintes condições:

- Persistência de instabilidade hemodinâmica apesar de trombólise sistêmica.
- Risco de morte antes da trombólise sistêmica ter iniciado seus efeitos.
- Alto risco de sangramento.

A recomendação de diretrizes é baseada em estudos com amostras pequenas e seguimento por curto período. A trombólise dirigida por cateter para TEP requer uma dose muito menor de alteplase (aproximadamente 10 mg no total), o que pode conferir um menor risco de sangramento. Assim, a trombólise dirigida por cateter é uma opção para pacientes com mais de 65 anos, cujo risco de sangramento intracraniano é maior. Esse tratamento deve ser restrito a centros com experiência no procedimento por conta da complexidade e da pouca evidência de benefício em mortalidade.

TABELA 21 Contraindicações a trombólise

Absolutas
Antecedente de AVE hemorrágico ou de etiologia desconhecida
AVE isquêmico nos últimos 6 meses
Neoplasia de SNC
Politrauma, TCE ou cirurgia nas últimas 3 semanas
Hemorragia digestiva alta no último mês
Coagulopatia
Relativas
AIT nos últimos 6 meses
Uso de anticoagulantes
Gestação ou puerpério na primeira semana
Punção venosa em sítio não compressivo
RCP traumática
PAS > 180 mmHg refratária
Insuficiência hepática
Endocardite
Úlcera péptica

AIT: ataque isquêmico transitório; AVE: acidente vascular encefálico; PAS: pressão arterial sistêmica; RCP: ressuscitação cardiopulmonar; SNC: sistema nervoso central; TCE: traumatismo cranioencefálico.

Embolectomia

A embolectomia cirúrgica é uma opção em pacientes jovens com TEP grande e proximal acompanhado de hipotensão. Como a embolectomia cirúrgica é frequentemente realizada tardiamente, a taxa de mortalidade relatada é de aproximadamente 30%. A quantidade de coágulo que pode ser extraída é muitas vezes extensa e a remoção pode ajudar a limitar complicações cardiorrespiratórias posteriores.

TEP subsegmentar

Pacientes com TEP subsegmentar têm benefício duvidoso de tratamento. Uma possibilidade é a anticoagulação, como nos demais tipos de TEP. Outra conduta é não anticoagular os pacientes desde que seja possível:

- Certificar-se de que não há TVP associada (solicitar ultrassom Doppler venoso bilateral de membros inferiores [MMII]).
- Manter acompanhamento ambulatorial e observação do quadro clínico do paciente.
- Reduzir e prevenir fatores de risco que propiciam formação de tromboembolismo venoso.

As recomendações do consenso do American College of Chest Physicians de 2016 é que, em pacientes com TEP subsegmentar e sem TVP associada, a conduta seja observação clínica sem anticoagulação.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis, Circulation. 2007;116:427-33.
2. Casazza F, Bongarzoni A, Capozi A, Agostoni O. Regional right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism and right ventricular infarction. Eur J Echocardiogr. 2005;6:11-4.
3. Coma-Canella I, Gamallo C, Martinez Onsurbe P, Lopez-Sendon J. Acute right ventricular infarction secondary to massive pulmonary embolism. Eur Heart J. 1988;9:534-40.
4. Fernandes CJCS, Alves Junior JL, Gavilanes F, Prada LF, Morinaga LK, Souza R. New anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism. Jornal Brasileiro de Pneumologia (Online). 2016;42:146-54.
5. Kearon C, Akl EA. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Blood. 2014;123:1794-801.
6. Kearon C, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease. Chest. 2016;149(2):315-52.

7. Kline JA. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. In: Walls RM, Hockberger RS, Gausche-Hill M, et al. Rosen's emergency medicine. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 105-6.
8. Konstantinides S, Tiede N, Geibel A, Olschewski M, Just H, Kasper W. Comparison of alteplase versus heparin for resolution of major pulmonary embolism. Am J Cardiol. 1998;82:966-70.
9. Meneveau N, Schiele F, Metz D, Valette B, Attali P, Vuillemenot A, et al. Comparative efficacy of a two-hour regimen of streptokinase versus alteplase in acute massive pulmonary embolism: immediate clinical and hemodynamic outcome and one-year follow-up. J Am Coll Cardiol. 1998;31:1057-63.
10. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. N Engl J Med. 2014;370:1402-11.
11. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2014;35:3033-80.

53

Pneumotórax não traumático

Clécio Francisco Gonçalves
Heraldo Possolo de Souza
Rodrigo Antonio Brandão Neto

Pontos importantes

- Pneumotórax é definido como a presença de ar no espaço pleural.
- A maioria dos casos está relacionada a trauma ou a iatrogenia, porém pode acontecer de forma secundária a uma doença pulmonar (doença pulmonar obstrutiva crônica [DPOC], tuberculose, pneumonia, neoplasia, fibrose cística) ou espontaneamente.
- As principais queixas são dispneia e dor torácica ventilatório-dependente. Ao exame físico, podem ser encontrados taquicardia, taquipneia, diminuição do murmúrio vesicular, diminuição da expansibilidade no lado afetado, enfisema subcutâneo, hipoxemia e, em casos mais graves, hipotensão, choque e parada cardiorrespiratória.
- Pneumotórax hipertensivo ocorre quando há um efeito tipo válvula unidirecional, em que o ar entra no espaço pleural, mas não consegue sair, ocasionando aumento progressivo da pressão intrapleural.
- A radiografia de tórax é o exame de escolha e revela ausência de trauma vascular e de linha pleural visceral, indicando que o espaço pleural está preenchido por ar. Em casos graves, pode ser visto desvio de traqueia para o lado contralateral à lesão.
- Para o diagnóstico de pequeno pneumotórax pode ser necessário o ultrassom de tórax *point of care*, que tem sensibilidade maior do que 95% quando realizado por médicos experientes. Tomografia computadorizada (TC) de tórax raramente é necessária.
- Pneumotórax hipertensivo, com instabilidade hemodinâmica ou iminência de parada cardiorrespiratória (PCR), deve ser drenado de forma emergencial.
- Pacientes com pneumotórax pequeno devem ser observados por 4 a 6 horas e receber oxigênio em alto fluxo com fração inspirada de O_2 > 30%. Se não ocorrer aumento do pneumotórax, podem receber alta hospitalar com acompanhamento ambulatorial precoce.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

Pneumotórax é definido como presença de ar no espaço pleural. A maioria dos casos é associada a trauma ou a iatrogenias. Pneumotórax primário ou espontâneo ocorre sem doença pulmonar ou outro fator precipitante clinicamente aparente. Pneumotórax secundário ocorre em pacientes com doença pulmonar subjacente ou secundário a trauma.

A incidência de pneumotórax espontâneo é de 14 a 22 casos em homens e de 2 a 7 casos em mulheres a cada 100.000 habitantes/ano. Os pacientes com pneumotórax espontâneo primário têm usualmente entre 20 e 40 anos de idade, sendo raros os casos em pacientes com mais de 45 anos. Fatores associados incluem tabagismo, sexo masculino, prolapso da válvula mitral, síndrome de Marfan, homocistinúria, endometriose torácica, história familiar e alterações na pressão ambiente.

Os padrões de acometimento familiar sugerem uma associação hereditária. A atividade física ou o esforço podem precipitar, mas não são comumente fatores desencadeantes de pneumotórax. Pneumotórax traumático pode ser subdividido em iatrogênico e não iatrogênico, se associado ou não a procedimentos médicos.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

Em condições normais, as pleuras parietal e visceral estão em íntima aposição. O espaço pleural tem pressão negativa de 5 mmHg, com flutuações de 6 a 8 mmHg entre inspiração e expiração. A tendência inerente da parede torácica é expandir e impe-

dir o colapso dos pulmões por recolhimento elástico. A perda da pressão negativa normal no espaço pleural que "adere" a pleura visceral (pulmões) à pleura parietal (costelas) colapsa o pulmão afetado.

Pneumotórax primário espontâneo ocorre quando uma ruptura de bolha ou "*bleb*" subpleural altera a integridade pleural. Fatores de risco para pneumotórax espontâneo primário incluem o tabagismo, com o aumento do risco conforme progressão da exposição (aumento do risco relativo de 7 vezes em tabagistas de 1 a 12 cigarros/dia vs. 120 vezes em tabagistas > 20 cigarros/dia), história familiar, doença de Marfan e anorexia nervosa, entre outros.

Pneumotórax secundário espontâneo ocorre quando há ruptura da pleura visceral secundária a doença pulmonar subjacente. O equilíbrio entre as pressões intrapulmonar e intrapleural pode levar ao colapso pulmonar parcial ou total. Alteração na relação ventilação-perfusão e diminuição da capacidade vital contribuem para a sensação de dispneia e hipoxemia.

As causas de pneumotórax secundário espontâneo são variadas, mas a doença pulmonar obstrutiva crônica representa 50 a 75% dos casos. Neoplasias pulmonares malignas primárias ou metastáticas também são causa importante e representam 15% dos casos. Pneumotórax ocorre em 5% dos pacientes com AIDS e, quando associado à necrose subpleural pela infecção por *Pneumocystis jirovecii*, tem elevada mortalidade. Devido à necrose do tecido pulmonar e à fuga contínua de ar, a aspiração simples falha neste grupo de pacientes. Pneumonia bacteriana, principalmente pneumonias necrotizantes, são outra causa frequente. Fibrose cística é outra causa relevante de pneumotórax, que acomete 3-4% dos pacientes durante a vida. Pneumotórax pode ocorrer em 2% dos pacientes hospitalizados com tuberculose.

Pneumotórax catamenial é associado à menstruação e pode ocorrer em pacientes com endometriose torácica. Outras causas menos frequentes de pneumotórax secundário incluem histiocitose de células de Langerhans, doença pulmonar intersticial, linfangioleiomiomatose, sarcoidose e artrite reumatoide. O hemopneumotórax ocorre em 2% a 7% dos pacientes com pneumotórax secundário e, quando associado a uma grande quantidade de sangue na cavidade pleural, pode ser fatal.

O tratamento da doença subjacente pode ajudar a diminuir o risco de futuros pneumotórax.

Pneumotórax hipertensivo desenvolve-se com acúmulo de ar inalado no espaço pleural, que não pode sair devido a um sistema de válvula de retenção. À medida que a pressão intratorácica aumenta (> 15 a 20 mmHg), os grandes vasos e o coração são comprimidos e deslocados contralateralmente, restringindo de modo importante o retorno venoso, o enchimento diastólico e o débito cardíaco, causando alteração da relação ventilação-perfusão e resultando em hipoxemia e choque.

Pneumotórax pode se desenvolver na presença de um tubo torácico se a saída de ar estiver obstruída, inclusive do pulmão adjacente.

ACHADOS CLÍNICOS

O diagnóstico deve ser suspeitado em pacientes com história de dor torácica aguda, dispneia e exame físico com assimetria de murmúrio vesicular.

Os principais sintomas são o aparecimento súbito de dispneia e de dor torácica ventilatório-dependente ipsilateral, que caracteristicamente ocorrem quando o paciente está em repouso. O componente pleurítico do pneumotórax pode se resolver nas primeiras 24 horas. Dispneia grave é rara, a menos que o paciente tenha pouca reserva devido à doença parenquimatosa subjacente ou desenvolva um pneumotórax hipertensivo.

Taquicardia sinusal é o achado no exame físico mais comum, e enfisema subcutâneo pode estar presente. Outros achados clássicos ao exame físico, como murmúrio vesicular diminuído, hipertimpanismo à percussão e ausência de frêmito toracovocal são dependentes da extensão do pneumotórax e não costumam estar presentes em pneumotórax pequenos.

TABELA 1 Principais causas secundárias de pneumotórax não traumático

• Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) • Asma • Fibrose cística • Doença pulmonar intersticial • Sarcoidose • Fibrose pulmonar • Esclerose tuberosa • Linfangioleiomiomatose pulmonar • Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, pneumonia por *Pneumocystis*	• Tuberculose • Pneumonia bacteriana necrotizante • Abscesso pulmonar • Síndrome de Marfan • Síndrome de Ehlers-Danlos • Esclerodermia • Artrite reumatoide • Câncer de pulmão ou metástase pulmonar • Pneumotórax catamenial

No pneumotórax traumático, o valor preditivo positivo da ausência de murmúrio vesicular ipsilateral é de 86% a 97% para o diagnóstico. Tosse e dispneia não são sintomas comuns. Deve-se sempre descartar a presença de pneumotórax hipertensivo. As características clínicas do pneumotórax hipertensivo são dispneia significativa, hiper-ressonância do lado afetado, desvio da traqueia e hipotensão.

EXAMES COMPLEMENTARES

Radiografia de tórax posteroanterior com o paciente de pé é o exame inicial e demonstra a perda de marcações pulmonares na periferia e uma linha pleural paralela à parede torácica. Deve-se verificar se a linha não se estende para fora da cavidade torácica, sugerindo uma confluência de sombras ou linha da pele. Outro achado radiográfico importante é a não visualização de vasos pulmonares além da linha de pleura visceral. Em casos graves, pode ser visto desvio de traqueia contralateral a lesão.

Radiografia torácica em perfil pode identificar pneumotórax em até 14% dos casos não diagnosticados com a radiografia posteroanterior.

A sensibilidade da radiografia de tórax anteroposterior, quando comparada à tomografia computadorizada (TC), é de 75,5% com especificidade de 100%.

Em pneumotórax pequeno pode ser necessário o ultrassom de tórax *point of care*, que tem sensibilidade maior do que 95% e especificidade próxima a 99% quando realizado por médicos experientes. Em um pulmão normal, há comumente uma reverberação ultrassonográfica distal à pleura, que se parece com uma cauda de cometa e um sinal deslizante do movimento da pleura visceral ao longo da pleura parietal. Na presença de ar intrapleural, aderências pleurais, derrames e doença parenquimatosa, além de pequenos pneumotórax, podem ser localizados e, portanto, o sinal da pleura deslizante e a reverberação da cauda do cometa são perdidos.

A TC de tórax raramente é necessária para o diagnóstico de pneumotórax, mas pode ser útil em pacientes com doença pulmonar estrutural, como fibrose cística e linfangioleiomiomatose, e permite estimar com maior precisão a extensão do pneumotórax. As grandes bolhas em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica podem simular um pneumotórax, embora sejam limitadas a um único lobo. A TC de tórax também pode diferenciar essas duas situações.

O American College of Chest Physicians recomenda avaliar um pneumotórax do ápice pulmonar para a cúpula da cavidade torácica em uma imagem posteroanterior. Uma medida de até 3 cm na área cefálica define um pequeno pneumotórax. Outro método é medir a distância interpleural no nível do hilo, e uma distância de 2 cm se correlaciona com um pneumotórax de aproximadamente 50% de volume. A British Thoracic Society define como um pequeno pneumotórax aquele com uma distância < 2 cm entre a borda do pulmão e a parede torácica, e um pneumotórax grande como um com ≥ 2 cm de distância.

O pneumotórax hipertensivo pode complicar 1 a 2% dos pneumotórax, mas a sensibilidade dos achados de imagem para o seu diagnóstico é controversa. O desvio de traqueia ou de mediastino é um achado comum em pneumotórax, e não necessariamente indica a presença de pneumotórax hipertensivo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial inclui outras causas de dor torácica de padrão pleurítico associada a dispneia, como tromboembolismo venoso e pneumonia.

As pericardites podem causar dor similar, mas em geral estão acompanhadas por outros sintomas.

TRATAMENTO

O pneumotórax hipertensivo deve ser diagnosticado clinicamente, e imediatamente tratado por descompressão com agulha seguida de toracostomia com tubo.

Em casos de pneumotórax traumático ou em pacientes com insuficiência respiratória não se



FIGURA 1 Linha pleural, com áreas de ar e sem vasos pulmonares.

deve esperar exames complementares para realizar a intervenção.

Todos os pacientes devem receber analgesia adequada com opioides ou com anti-inflamatórios não esteroidais, e o tratamento deve ser dirigido para o tamanho do pneumotórax.

Pneumotórax simples pequeno

Não apresenta desvio de mediastino e não gera instabilidade hemodinâmica. Por definição, a distância entre o ápice do pulmão e a extremidade apical da cavidade pleural é < 3 cm.

Pacientes com primeiro episódio de pneumotórax pequeno e clinicamente estáveis podem ser observados por 4-6 horas, receber oxigênio em alto fluxo com fração inspirada > 30% e, se não houver aumento do pneumotórax, receber alta hospitalar com acompanhamento ambulatorial precoce desde que respeitem as seguintes condições:

- Frequência respiratória < 24 respirações/min.
- Ausência de dispneia em repouso.
- Capacidade de falar frases completas.
- Frequência cardíaca > 60 e < 120 bpm.
- Pressão arterial normal.
- Saturação de oxigênio em ar ambiente > 90%.
- Ausência de hemotórax.

O oxigênio em fração inspirada > 30% aumenta a reabsorção de ar pleural em três a quatro vezes, pois permite um fluxo de ar através de um gradiente de pressão de gás nitrogênio entre o alvéolo e o ar aprisionado. Sem oxigênio suplementar, um pneumotórax que ocupa 25% do hemitórax demora cerca de 20 dias para resolução. Os pacientes com DPOC necessariamente precisam de monitorização da presença de hipercapnia, e gasometria arterial é indicada de rotina.

Em pacientes em que se indicou o uso de oxigênio suplementar, após o período de observação deve-se repetir a radiografia de tórax. Se os sintomas e a radiografia de tórax melhorarem, o paciente deve retornar em 24 horas para repetir o exame.

Se o paciente necessita de ventilação mecânica ou realizará viagem aérea em cabine pressurizada deve-se realizar drenagem de tórax pelo risco de evolução para pneumotórax hipertensivo.

Pneumotórax moderado

Pneumotórax maior do que 2 cm, mas sem sinais de gravidade (instabilidade hemodinâmica, desvio de traqueia etc.), deve ser drenado por uma das técnicas abaixo:

A. Punção e aspiração do pneumotórax: introdução de agulha (jelco) sob técnica asséptica adequada, e através de uma seringa o ar é aspirado. Dois locais são recomendados: no segundo ou no terceiro espaço intercostal logo acima do arco costal (para evitar a artéria intercostal) na linha hemiclavicular, ou no quarto ou quinto espaço intercostal logo acima do arco costal na linha axilar anterior. O procedimento deve ser realizado com paramentação completa ou pelo menos uma máscara, para evitar que o material escorra para o operador. Deve-se usar uma agulha de calibre 14 para adultos e de calibre 18 para crianças, com pelo menos 5 cm de comprimento para penetrar a cavidade pleural. Verificar a quantidade de ar aspirado, se 2 a 3 litros sugere fístula pleural e indica drenagem tubular.
B. Dreno pela técnica de Seldinger: passagem de dreno fino próprio ou de *pigtail*, semelhante a um acesso central, no quinto espaço intercostal na linha axilar média. Coloca-se um pequeno cateter no segundo espaço intercostal anterior na linha hemiclavicular ou lateralmente no quarto ou quinto espaço intercostal na linha axilar anterior, após anestesia local e preparação estéril. Deve ser conectada uma torneira de três vias e usa-se uma seringa de 60 mL para aspirar o espaço pleural até que a resistência seja adequada, muitas vezes desencadeando tosse. Após isto, fecha-se a torneira e fixa-se o tubo, realizando uma radiografia de tórax de seguimento para assegurar a reexpansão pulmonar. A aspiração de mais de 4 L sugere fuga contínua de ar e falha da aspiração simples. Trata-se de um procedimento útil em pacientes com pneumotórax de repetição, pois pode-se acoplar uma válvula de Heimlich (unidirecional), dando maior liberdade para o paciente. A técnica de Seldinger tem a vantagem de utilizar uma incisão menor, com menor dissecção de tecido e menor cicatriz. Deve-se inserir a agulha no espaço pleural, aspirar fluido ou ar para verificar a localização no espaço pleural, e avançar o fio-guia. Utiliza-se um dilatador sobre o fio-guia até que o espaço pleural seja alcançado, com colocação do *pigtail* após.
C. Tru-Close: dispositivo preparado para ser introduzido no espaço pleural, pode ser fixado

na pele e permite maior mobilidade e conforto ao paciente.

D. Drenagem tubular: passagem de dreno no quinto espaço intercostal na linha axilar média, que deve ser acoplado a um selo d'água.

E. A escolha entre a aspiração por agulha ou toracostomia com tubo é feita com base na probabilidade de recorrência e na probabilidade de resolução espontânea; na maioria dos casos, é indicada a torascostomia com tubo. Pacientes com DPOC têm maior probabilidade de recorrência. A seleção do cateter ou do tamanho do tubo torácico baseia-se na taxa de fluxo de ar que o dispositivo pode acomodar. Selecione tubo de grande diâmetro para pacientes em que se espera grande saída de ar. Pneumotórax hipertensivo pode se desenvolver se houver grande saída de ar e tubos ou cateteres de pequeno calibre não permitirem sua passagem. Cada tubo torácico tem um orifício proximal, chamado de olho sentinela, que é visível radiograficamente e ajuda a garantir que todos os orifícios de drenagem estão dentro da cavidade pleural. Em pacientes em ventilação mecânica devem ser utilizados tubos torácicos maiores.

Pneumotórax grande, hipertensivo ou com repercussão hemodinâmica

Esses pacientes devem ser drenados imediatamente. A instabilidade hemodinâmica e o desvio acentuado do mediastino caracterizam um pneumotórax como hipertensivo, cujo tratamento é mandatório.

Inicialmente realiza-se uma toracocentese de alívio. O ATLS 2018 recomenda que a toracocentese seja realizada no quinto espaço intercostal, na linha axilar média (anteriormente a recomendação era que fosse realizada no segundo espaço intercostal na linha hemiclavicular). O tratamento definitivo consiste em drenagem tubular no quinto espaço intercostal na linha axilar média.

A toracostomia é utilizada para tratar um pneumotórax de grande porte, pneumotórax recorrente ou bilateral, hemotórax coexistente ou se há sinais vitais anormais ou dispneia. A toracostomia padrão com drenagem em selo d'água é a abordagem mais comumente utilizada, com taxa de complicação baixa e taxa de sucesso de 95%. A maioria das diretrizes sugere um pequeno tubo torácico 10 a 14, reservando tubos maiores de 14 a 22 caso se espere grande saída de ar, uso de ventilação mecânica ou doença pulmonar subjacente.

INDICAÇÕES DE INTERNAÇÃO, TERAPIA INTENSIVA E SEGUIMENTO

- Como discutido anteriormente, o pneumotórax pequeno e clinicamente estável pode não necessitar de internação hospitalar.
- Pacientes com pneumotórax moderado a grande precisam de internação.
- Internação em UTI é necessária se o pneumotórax for hipertensivo ou houver necessidade de suporte ventilatório.
- Pacientes com pneumotórax secundário necessariamente precisam de seguimento ambulatorial, e idealmente todos os pacientes devem realizar radiografia de controle em alguns dias após alta hospitalar.
- O pneumotórax espontâneo é uma contraindicação ao mergulho submarino, a menos que seja tratado com pleurectomia cirúrgica e exista função pulmonar normal.

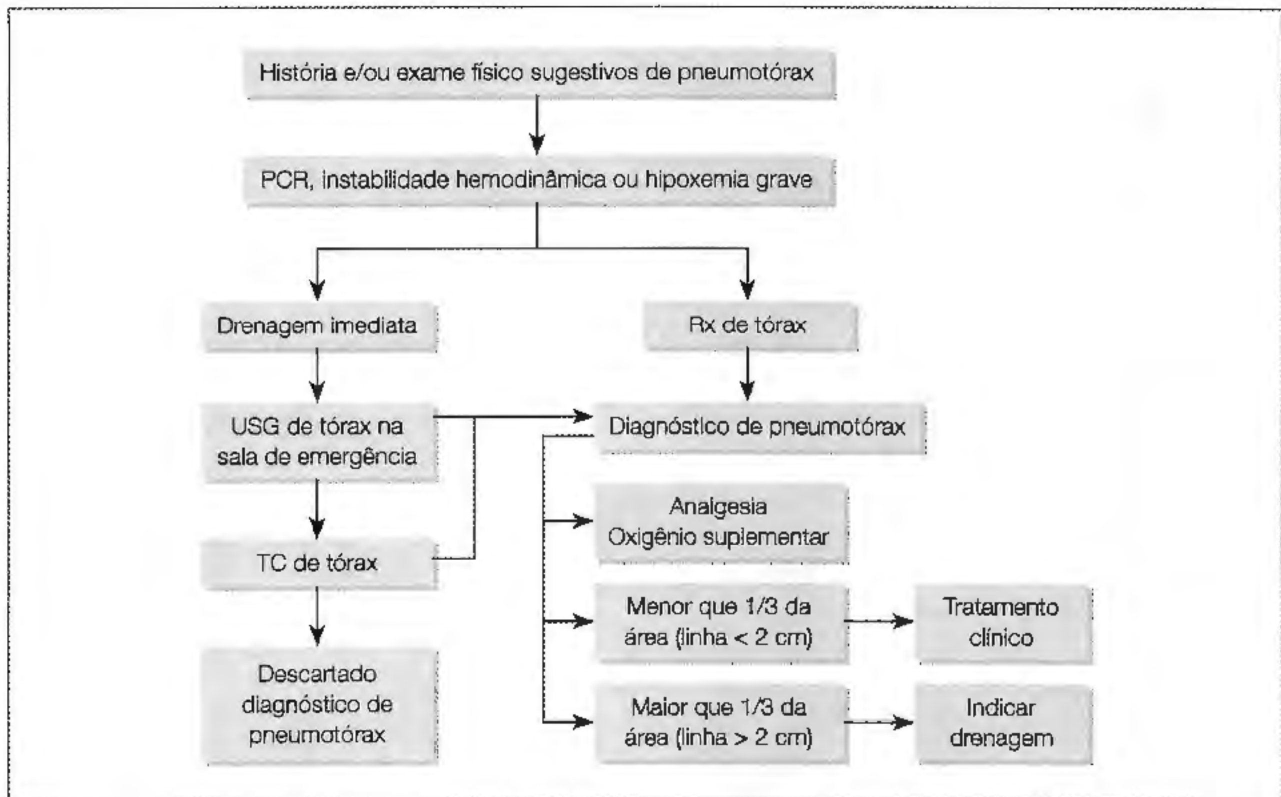


FIGURA 2 PCR: parada cardiorrespiratória; Rx: raio X; TC: tomografia computadorizada; USG: ultrassom.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Advanced Trauma Life Support Student Course Manual Library of Congress Control Number: 2017907997; ISBN 78-0-9968262-3-5.
2. Alrajab S, Youssef AM, Akkus NI. Pleural ultrasonography versus chest radiography for the diagnosis of pneumothorax: review of the literature and meta-analysis. Critical Care. 2013;17(5):1.
3. Baumann MH, Strange C, Heffner JE, et al. Management of spontaneous pneumothorax: an American College of Chest Physicians Delphi consensus statement. Chest. 2001;119:590.
4. Lichtenstein DA, Menu Y. A bedside ultrasound sign ruling out pneumothorax in the critically ill. Lung Sliding Chest. 1995;108:1345-8.
5. Light RW. Primary spontaneous pneumothorax in adults. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 18 jun. 2018.
6. Light RW. Secondary spontaneous pneumothorax in adults. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 18 jun. 2018.
7. MacDuff A, Arnold A, Harvey J, BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of spontaneous pneumothorax: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. Thorax. 2010;65(Suppl 2):ii18.
8. Noppen M, De Keukeleire T. Pneumothorax. Respiration. 2008;76:121.
9. Roberts D, Leigh-Smith S, Faris P, et al. Clinical presentation of patients with tension pneumothorax: a systematic review. Ann Surg. 2015;261(6):1068-78.
10. Sahn SA, Heffner JE. Spontaneous pneumothorax. N Engl J Med. 2000;342:868.

Seção V

Emergências infecciosas

54

Infecções de vias aéreas superiores

Julio Flávio Meirelles Marchini
Rodrigo Antonio Brandão Neto

Pontos importantes

- Infecções de vias aéreas superiores são uma das queixas mais comuns, senão a mais comum, no pronto-socorro.
- O diagnóstico clínico de resfriado comum em detrimento de outros diagnósticos, ou seja, não necessitando antibiótico, é uma das decisões mais comuns no pronto-socorro.
- A maioria das rinossinusites tem etiologia viral.
- O principal marcador de etiologia bacteriana é o tempo de sintomas maior que 10 dias.
- A faringite merece tratamento com antibioticoterapia em crianças, pois resulta em uma redução importante de febre reumática aguda.

RESFRIADO COMUM

Introdução e transmissibilidade

A doença mais frequente no mundo industrializado é o resfriado comum. A definição é acometimento leve de vias aéreas superiores por um dos 200 subtipos de vírus associados ao resfriado. Apesar do acometimento leve, por sua larga incidência, apresenta um custo econômico grande tanto no tratamento quanto na perda de produtividade. A incidência é de cinco a sete episódios em crianças pré-escolares e até dois a três por ano em adultos. Em contabilidade norte-americana, resfriados sozinhos são responsáveis por um número expressivo de ausências no trabalho e na escola.

O vírus mais comum é o rinovírus que, sozinho, possui mais de 100 sorotipos e causa de 30 a 50% dos resfriados. Coronavírus causam 10 a 15%. Na sequência, temos os vírus de influenza, parainfluenza e vírus sincicial respiratório. A maioria desses vírus é capaz de reinfecção na reexposição, mas os episódios subsequentes são mais leves.

A transmissão ocorre por contato de pele (p. ex., mãos) e por pequenas gotículas provenientes de tosse ou espirro, porém, este tem menor importância. O período de incubação (contato com vírus até sintomas) é de 12 a 72 horas. A presença do vírus nas secreções atinge o pico logo no segundo dia de infecção e reduz significativamente no quinto dia, mas pode persistir por até duas semanas. O vírus se mantém viável por até duas horas na pele e por várias horas em fômites. O uso de povidine aquoso com 2% de iodo levou à diminuição importante de transmissão de rinovírus em comparação ao controle. Em estudos, álcool-gel não se mostrou consistente na prevenção de transmissão. Um estudo com brinquedos em consultórios pediátricos mostrou contaminação com rinovírus ou enterovírus em 20% dos casos. A limpeza com amônia quaternária reduziu apenas discretamente o RNA viral, mas a transferência dos brinquedos para os dedos foi bem ineficiente. A saliva não é meio eficiente de transmissão – 90% das pessoas com resfriado não tinham vírus detectável na saliva.

Atividade física moderada diminui o sucesso de infecção, enquanto dormir pouco ou mal e estresse psicológico o aumentam.

A gravidade da doença é pior em pacientes com comorbidades, imunodeficiências, desnutrição e tabagismo.

Diagnóstico

O quadro clínico é composto por espirros, congestão nasal, secreção nasal (rinorreia), dor de gargan-

ta, tosse, conjuntivite, estado febril, cefaleia e mal-estar. Crianças podem apresentar dificuldade de alimentação, hiporexia e dificuldade para dormir. Os sintomas principais em escolares são congestão nasal, rinorreia e tosse.

A tosse pode afetar o sono da criança e pode durar de uma a duas semanas além da resolução dos demais sintomas.

Não é possível determinar o vírus de acordo com os sintomas apresentados. A resposta imune à infecção é a principal responsável pela infecção e não o dano viral direto. Febre pode acontecer em crianças. O curso da doença típico tem sintomas nasais predominantes no segundo e terceiro dias, seguido de predomínio da tosse no quarto e quinto dias.

O aspecto da secreção (mesmo purulenta) não tem correlação com a etiologia, seja viral ou bacteriana. Os sintomas persistem por 3 a 14 dias (na maioria dos pacientes, até 10 dias). Em crianças, os sintomas persistem por mais tempo. Tabagistas costumam ter episódios um pouco mais longos. O principal fator que aumenta a suspeita de rinossinusite bacteriana é a duração dos sintomas por mais de 10 dias, com intensidade crescente.

O exame físico pode mostrar inflamação conjuntival, edema de mucosa nasal, eritema de arcos faríngeos e adenopatia discreta. O pulmão tipicamente é limpo na ausculta, mas o resfriado pode provocar broncoespasmo nos suscetíveis.

O diagnóstico é clínico, baseado principalmeute na história e no exame físico. Exames complementares não são geralmente necessários. A radiografia torácica é indicada se houver algum achado positivo no exame do pulmão ou em casos em que o episódio pode ser mais grave (comorbidades e idosos).

Essa entidade é distinta de influenza, faringite, bronquite aguda, rinossinusite, rinite e coqueluche.

Diagnóstico diferencial

Entre outras possibilidades apresentadas neste capítulo (rinossinusite e faringite), considerar ainda:

Rinite alérgica

Pensar nessa possibilidade em pacientes com fatores de risco:

- História familiar de atopia.
- Homens.
- Primeiro filho.
- Uso precoce de antibiótico.
- Exposição a alérgenos.
- IgE sérico > 100 UI/mL antes dos 6 anos de idade.
- Presença de alérgeno específico de IgE.

Os sintomas são paroxismos de espirros, rinorreia, obstrução nasal e prurido nasal. Gotejamento pós-nasal, tosse, irritabilidade e fadiga também são comuns. Alguns pacientes têm prurido do palato e ouvido médio. Pode haver conjuntivite alérgica simultânea (prurido, lacrimejamento e queimação dos olhos). No exame físico, pode ser vista a fáscies alérgica: palato alto, boca aberta, maloclusão dentária, alteração do nariz por prurido persistente e edema e escurecimento infraorbitário por venodilatação subcutânea.

Coqueluche

Desde o início da vacinação da *Bordetella pertussis*, os casos se tornaram muito mais raros, mas a epidemiologia mudou de crianças para adolescentes e adultos. O período de incubação é de 7-21 dias após a exposição (geralmente até 10 dias). É caracterizada por três fases: fase catarral, fase paroxística e fase convalescente. A fase catarral dura uma a duas semanas e apresenta mal-estar, rinorreia, tosse leve, estado febril, lacrimejamento excessivo e edema conjuntival. A fase paroxística começa na segunda semana e pode durar dois a três meses. O sintoma clássico é a tosse paroxística – tosse grave e vigorosa durante uma expiração. A inspiração vigorosa entre paroxismos causa o *whooping*. Após um paroxismo, pode haver síncope ou êmese. A tosse pode ser pior à noite. Fora a tosse, geralmente não há outro sintoma. A fase convalescente apresenta uma redução gradual da tosse e dura uma a duas semanas. Para diagnóstico de pacientes com uma a duas semanas de sintomas, pedir a cultura e proteínca C-reativa (PCR) para *B. pertussis*. Em duas a quatro semanas de sintomas, a cultura perde sensibilidade, mas ainda recomenda-se pedir os dois exames. Após quatro semanas, apenas a sorologia para *Bordetella* é útil. Trata-se de doença de notificação compulsória. É importante fazer a prevenção da transmissão para crianças comunicantes com o paciente (90% de sucesso de transmissão em crianças suscetíveis). Observar crianças com esquema de vacinação incompleto por 14 dias a partir do contato. Crianças já vacinadas, mas que não receberam o reforço após

um ano da última dose do esquema básico, deverão recebê-lo o mais breve possível após a exposição. Opções de tratamento são eritromicina, azitromicina ou claritromicina.

Tratamento

É importante esclarecer o paciente sobre a benignidade da doença e sobre o tempo dos sintomas. Podem ser prescritos sintomáticos conforme as queixas do paciente. Não há indicação de antibióticos para o resfriado comum, pois não há qualquer benefício e o paciente ainda se expõe a seus efeitos colaterais. Essa é talvez a decisão médica mais recorrente no trabalho no pronto-socorro. Em um estudo com 21.867 atendimentos por infecção de vias aéreas superiores, em 44% houve prescrição de antibiótico. Um dos principais fatores associados à decisão de prescrever antibiótico não foi qualquer característica clínica do paciente, mas sim o número de horas que o médico estava plantão – tendência quebrada apenas em parte pela hora do almoço. Essa tendência talvez se explique pelo fato de o esforço de orientar o paciente ser maior que simplesmente prescrever um antibiótico.

Em crianças, hidratação adequada com líquidos mornos pode ajudar e não possui contraindicação. Mel tem um benefício discreto na tosse noturna e provavelmente não traz malefícios.

Uma revisão sistemática mostrou benefício de ipratrópio para melhora de rinorreia e espirros, mas não de congestão. Anti-histamínicos mostram pouca melhora dos sintomas (em alguns pacientes, há melhora de rinorreia e espirros) e manifestam mais os efeitos colaterais. Expectorantes também não tiveram benefício. Descongestionantes aliviam temporariamente a congestão nasal. Seu uso deve ser limitado a duas a três doses, pois pode haver rinite de rebote com uso mais prolongado. Corticoide tópico tem benefício comprovado na rinite alérgica, mas não tem papel no resfriado comum.

Em uma revisão sistemática com 13 estudos, o consumo de zinco dentro de 24 horas do início dos sintomas resultou em melhora significativa dos sintomas em comparação ao placebo; em outra revisão com 17 estudos, o benefício foi constatado em adultos. No entanto, há heterogeneidade significativa entre os estudos. Efeitos colaterais como náuseas e gosto ruim foram comuns. A forma intranasal é associada a hiposmia e anosmia.

Não há benefício com o consumo de vitamina C. Infusão nasal de salina hipertônica ou salina normal mostrou benefício em um estudo controlado, mas não em outro; e para mais da metade dos pacientes neste último estudo, a infusão foi irritante.

A dor de garganta responde bem a analgésicos leves como aspirina, paracetamol e dipirona. Anti-inflamatórios ajudam com a cefaleia, otalgia, dor articular, mal-estar e espirros, mas não no que diz respeito a tosse, rinorreia ou duração dos sintomas.

Complicações

Um episódio de resfriado comum pode ser seguido de rinossinusite. Mesmo nesse caso, a principal etiologia ainda é viral. Como mencionado anteriormente, o resfriado é estímulo para broncorreatividade e exacerbação de asma. Outra complicação ainda é a disfunção da tuba auditiva com acometimento do ouvido médio – ainda assim, por vírus, em geral.

O vírus sincicial respiratório pode acometer vias aéreas inferiores, especialmente nos extremos de idade e imunocomprometidos. Essas infecções podem complicar com exacerbação de condições crônicas.

Em crianças menores que dois anos, o vírus sincicial respiratório causa a bronquiolite. O Coxsackievírus A é associado à herpangina (febre e pápulas ulceradas na orofaringe posterior). Meningite asséptica é vista com enterovirus.

RINOSSINUSITES

Introdução e definições

A rinossinusite é definida como uma doença inflamatória do nariz e dos seios paranasais sintomática. O termo rinossinusite é preferível a sinusite, pois raramente se tem inflamação dos seios paranasais sem inflamação da mucosa nasal. Pode ser causada por múltiplas etiologias, incluindo alérgenos, irritantes ambientais e infecção, com os quadros virais sendo a sua principal etiologia. Infecções bacterianas representam de 2 a 10% de todos os casos de rinossinusites infecciosas. A doença é extremamente comum e pelo menos uma em cada sete pessoas desenvolverá pelo menos um episódio sintomático de rinossinusite anual.

Manifestações clínicas

O diagnóstico requer pelo menos dois sintomas, um dos quais deve ser coriza ou obstrução nasal;

os outros sintomas incluem dor facial ou alteração no olfato. Algumas definições são importantes.

Rinossinusite aguda

Definida por sintomas que duram menos de 12 semanas, com resolução completa; quadros com menos de quatro semanas podem ser considerados agudos e entre 4-12 semanas são chamados preferencialmente de subagudos. As rinosinusites agudas podem ser subdivididas em:

- Rinossinusite aguda viral (resfriado comum): definida por duração dos sintomas menor que 10 dias.
- Rinossinusite não viral aguda: definida por um aumento nos sintomas após 5 dias ou sintomas persistentes após 10 dias.
- Rinossinusite aguda bacteriana: sugerida pela presença de critérios diagnósticos que serão discutidos posteriormente.

A Infectious Disease Society of America considera os seguintes critérios diagnósticos para rinossinusites:

- Critérios maiores:
  - Descarga nasal anterior purulenta.
  - Descarga nasal posterior (purulenta ou não).
  - Congestão ou obstrução nasal.
  - Sensação de face congesta.
  - Dor ou sensação de pressão facial.
  - Hiposmia ou anosmia.
  - Febre (em quadros agudos).
- Critérios menores:
  - Cefaleia.
  - Dor auricular ou sensação de pressão em ouvidos.
  - Halitose.
  - Dor dental.
  - Tosse.
  - Febre (em casos crônicos).
  - Fadiga.

Para o diagnóstico, são necessários dois critérios maiores ou um maior e dois menores. A maior dificuldade no manejo desses pacientes, no entanto, é a distinção entre os quadros virais e bacterianos. O padrão-ouro para essa distinção é a cultura de aspirado do seio nasal, que não é uma conduta que pode ser realizada rotineiramente na prática médica; assim, a IDSA sugere o diagnóstico de etiologia bacteriana nas seguintes situações:

- Sintomas pesistentes com duração maior que 10 dias, sem evidência de melhora clínica.
- Sintomas graves, incluindo febre acima de 39°C e descarga purulenta nasal por pelo menos 3-4 dias.
- Piora de sintomas de um quadro inicialmente leve e que a princípio estava em melhora de pelo menos 5-6 dias de duração.

As diretrizes europeias utilizam outros critérios para definir etiologia bacteriana e indicação de antibioticoterapia, que são os seguintes:

- Descarga incolor (com predominância unilateral).
- Secreções purulentas.
- Dor local grave (com predominância unilateral).
- Febre (> 38°C).
- Velocidade de hemossedimentação (VHS) ou proteína C-reativa aumentadas.
- Deterioração clínica depois de um quadro inicialmente leve.

Segundo a recomendação dessas diretrizes, a presença de três ou mais sintomas é indicativo de etiologia bacteriana e requer antibioticoterapia.

Rinossinusite crônica

A rinossinusite crônica (com ou sem pólipos), por sua vez, é definida por mais de 12 semanas de sintomas sem resolução completa.

Os seguintes pontos são importantes em relação à história de rinossinusite aguda:

- Obstrução ou congestão nasal deve ser caracterizada como unilateral ou bilateral, pois a rinossinusite aguda é geralmente associada a sintomas bilaterais. Com sintomas unilaterais, ter em mente a possibilidade (embora rara) de uma malignidade subjacente.
- A secreção nasal (rinorreia ou gotejamento nasal, ou posterior) deve ser analisada para avaliar e registrar o caráter, a quantidade e o padrão de secreção nasal ao longo do tempo.
- A presença de dor facial ou sensação de pressão sem obstrução nasal ou secreção é altamente improvável em decorrência da sinusite. Dor facial unilateral isolada também é pouco provável de indicar sinusite, podendo ser de origem odontológica.
- Mudança, redução ou perda do sentido do olfato são comuns à rinossinusite aguda.

- Episódios curtos em que constam sintomas frequentes com resolução completa são usualmente associados à rinossinusite viral aguda, enquanto episódios pouco frequentes, de maior duração sem resolução, são sugestivos de rinossinusite crônica.
- Sintomas respiratórios podem incluir faringe, laringe, traqueia ou irritação, causando dor de garganta, mudança na voz e tosse.
- Sintomas de mal-estar sistêmicos, dor de cabeça e febre também podem ocorrer.

Exame físico

Se o paciente aparentemente apresentar comprometimento sistêmico, devem ser avaliadas a frequência cardíaca, a pressão arterial e a temperatura. A febre > 38°C é mais frequentemente associada a infecção bacteriana.

A percussão ao longo dos maxilares, etmoidais e seios frontais ou o ato de inclinar-se para a frente podem exacerbar a dor ou pressão facial. No entanto, a sensibilidade e a especificidade desses sinais é baixa.

A avaliação dos pacientes inclui rinoscopia anterior (com um otoscópio ou espéculo nasal) e a procura de secreção mucopurulenta ou pólipos nasais (pólipos podem às vezes ser confundidos com um corneto inferior inchado).

Outra patologia nasal, como uma neoplasia, particularmente na presença de pólipo unilateral ou de massa e secreção de sangue nasal associado, deve ser considerada em casos prolongados e refratários à terapia.

Em caso de dúvida diagnóstica, os pacientes devem ser encaminhados para endoscopia nasal, que atualmente é o melhor método para o exame nasal.

Exames complementares

Em geral, são desnecessários. Culturas de secreções nasais normalmente não são realizadas. Culturas obtidas endoscopicamente têm indicação apenas em casos refratários sem resposta inicial à antibioticoterapia.

Exames de imagem não costumam ser úteis no manejo desses pacientes; da mesma forma, a radiografia simples dos seios não é recomendada para o diagnóstico e manejo da rinossinusite aguda. Quando indicado um exame de imagem, a tomografia computadorizada (TC) é a investigação preliminar. Se existe suspeita de complicações, intervenção cirúrgica é considerada. Quando o quadro clínico não é claro e a TC ajudará no diagnóstico diferencial, esta também é recomendada. Frisa-se que ela não ajuda na distinção etiológica entre viral ou bacteriana. Achados sugestivos na TC incluem presença de níveis hidroaéreos, edema de mucosa e bolhas de ar nos seios da face. Provas inflamatórias podem ajudar no diagnóstico de etiologia bacteriana, mas raramente são realizadas ou indicadas.

Diagnóstico diferencial

A maior parte das patologias do diagnóstico diferencial é descartada pela história e pelo exame físico. Alguns dos diagnósticos diferenciais incluem:

- Dor dental (especialmente em casos de dor facial unilateral).
- Dor facial nevrálgica (atípica).
- Dor nas articulações temporomandibulares.
- Migrânea.
- Neuralgia do trigêmeo.
- Arterite temporal.
- Neoplasias.

Tratamento e manejo

Os pacientes devem se manter bem hidratados, sendo o uso de analgésicos indicado conforme sintomas. Glicocorticoides nasais tópicos e irrigação com salinas nasais podem ser testadas; existe evidência suficiente para considerar o uso de corticosteroides nasais (como furoato de mometasona 50 μg *spray* nasal duas vezes ao dia durante 7-14 dias) como tratamento isolado ou adjuvante nos pacientes com indicação do uso de antibióticos.

Pacientes com mais de 10 dias de sintomas ou gravemente sintomáticos, como já discutido, têm indicação de antibióticos. O tratamento antibiótico é usualmente administrado como monoterapia no tratamento da doença moderada; terapia em combinação com antibióticos pode ser considerada para pacientes com doença grave. O uso de amoxicilina-clavulanato ao invés da amoxicilina é assunto de debate e depende da resistência antimicrobiana populacional, mas a primeira é recomendada na maioria das diretrizes. A dose é de 500 mg/125 mg por via oral, três vezes ao dia, ou de 875 mg por dia, duas vezes ao dia. Em locais com alta resistência à pneumococo e doença grave, podem-se considerar altas doses de amoxicilina-clavulanato – 2 g, duas vezes ao dia. Em pacientes alérgicos à penicilina, doxiciclina (100 mg por via oral duas vezes ao dia)

ou claritromicina (500 mg por via oral duas vezes ao dia) seriam escolhas razoáveis, embora os macrolídeos não sejam recomendados como opções de primeira linha nas diretrizes da IDSA, que prefere levofloxacina como opção para esses pacientes. Cefalosporinas de segunda geração, como a cefuroxima, também são boas opções terapêuticas (500 mg 12/12 h). É preciso lembrar que as quinolonas podem induzir *delirium* em pacientes idosos. Para pacientes com doença não complicada, o tempo recomendado de tratamento é de cinco a sete dias; em crianças, tratamento por 10-14 dias é recomendado.

Descongestionantes nasais são uma opção para tratamento sintomático, mas não devem ser usados por mais de 10 dias, pois podem induzir rinite medicamentosa. O benefício dessa opção é pequeno e as diretrizes da IDSA não recomendam seu uso. Os anti-histamínicos não têm um papel no tratamento da rinossinusite aguda e, portanto, não são indicados. Inalações de vapor também não têm demonstrado benefício consistente no tratamento, mas alguns estudos clínicos mostraram alívio sintomático. Irrigação nasal pode ser realizada.

Pacientes sem melhora com curso de antibióticos por 5 a 7 dias podem ter o uso deles prolongado por até 10 dias; nesse caso, TC de seios nasais ou culturas obtidas por endoscopia podem ser indicadas para dirigir o tratamento.

A presença de sinais de complicações iminentes (orbital, intracranianas etc.) deve levar à avaliação por especialista imediatamente; essas circunstâncias incluem:

- Edema periorbital ou celulite.
- Deslocamento de globo ocular.
- Visão dupla.
- Oftalmoplegia.
- Redução da acuidade visual.
- Edema frontal.
- Sinais de meningite ou sinais neurológicos focais.

FARINGITE

A faringite é um processo inflamatório na faringe, sendo definida clinicamente pelo desconforto ou dor na garganta e podendo ocorrer devido a causas infecciosas e não infecciosas. A faringite é uma das razões mais comuns para visitas ao médico entre adultos e crianças. Cerca de 15 milhões de atendimentos ambulatoriais foram atribuídos à faringite em 2007 nos Estados Unidos. Dor de garganta é ainda responsável por aproximadamente 1% a 2% de todas as visitas ao consultório médico e por 6% de todas as visitas aos pediatras e médicos de família. Apenas 5-15% dos casos de faringite são secundários a estreptococo, que é a principal causa bacteriana; ainda assim, cerca de dois terços dos pacientes com essa queixa acabam recebendo antibióticos para seu tratamento.

Etiologia e fatores de risco

As causas de faringite podem ser infecciosas e incluem vírus respiratórios como rinovírus e adenovírus, além de coronavírus, influenza, parainfluenza e vírus sincicial respiratório. Outros vírus importantes incluem Epstein-Barr, coxsackie, HIV primário e herpes simples. Entre as etiologias bacterianas, a principal são os estreptococos beta-hemolíticos do grupo A, mas podem ser citados ainda *Arcanobacterium (Corynebacterium) haemolyticum*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia pneumoniae*, tularemia, *Mycoplasma pneumoniae* e *Fusobacterium necrophorum*. As causas não infecciosas incluem alergia e fatores ambientais, principalmente.

Os fatores de risco para faringite variam de acordo com a causa subjacente. Tabagismo (ou exposição – tabagismo passivo) e história de rinite alérgica são associados a maior risco de desenvolvimento de faringite. Variabilidade sazonal também é comum em causas alérgicas de faringite e em muitas causas infecciosas, tais como vírus respiratórios e os estreptococos do grupo A beta-hemolítico, que são mais comuns no inverno e no início da primavera. Como essas infecções são comumente transmissíveis, contato próximo com alguém que tenha faringite ou exposição ao frio também aumentam o risco de contraí-las. Outras causas, como a *Neisseria gonorrhoeae* e o HIV, têm fatores de risco comportamentais bem descritos (p. ex., atividade sexual).

Manifestações clínicas

A queixa principal é desconforto ou dor na garganta, principalmente ao engolir; febre é frequente principalmente em pacientes com faringite estreptocócica, mas pode ocorrer em outras etiologias. Os pacientes podem ainda se queixar de mal-estar e cefaleia, além de edema em região cervical por aumento de linfonodos e dor em região cervical anterior.

As infecções virais apresentam quadro que muitas vezes se sobrepõe a quadros bacterianos, mas sintomas respiratórios, como congestão nasal, coriza, rouquidão e sinais de rinossinusite, são mais frequentes nas infecções virais. Alguns vírus podem ter sinais característicos e sintomas adicionais, em particular os vírus Epstein-Barr (linfadenopatia generalizada e esplenomegalia), adenovírus (conjuntivite e linfadenopatia pré-auricular) e herpes simples (gengivoestomatite).

A faringite bacteriana é mais comumente causada pelo *Streptococcus pyogenes* e é responsável por 5% a 15% dos casos em adultos e por 20% a 30% em crianças. Afeta principalmente as crianças de 5-15 anos de idade (idade de pico, 7-8 anos), e a prevalência é maior no inverno e no início da primavera, em climas temperados. O *Streptococcus pyogenes* deve ser o principal agente avaliado em pacientes com faringite, por sua frequência, por suas complicações não supurativas, como a febre reumática aguda e a glomerulonefrite pós-estreptocócica aguda, e por suas complicações supurativas, como abscesso periamigdaliano e retrofaríngeo, linfadenite cervical, sinusite e otite média. O início imediato da terapia antibiótica para faringite é associado a redução do tempo de sintomas, interrupção da transmissão interpessoal e prevenção da IRA e complicações supurativas. Outros patógenos incluem estreptococos do grupo C e do grupo G.

Embora a faringite possa ser causada por uma ampla variedade de agentes patogênicos, ou estes são muitos difíceis de diagnosticar, ou os agentes etiológicos não necessitam de tratamento, ou ainda são autolimitados, sem sequelas significativas. Por isso, não são necessários testes de laboratório adicionais ou tratamento empírico. No entanto, certos agentes, como o HIV e o *Corynebacterium diphtheriae*, devem ser considerados em pacientes específicos com os fatores de risco.

A infecção primária pelo HIV pode não ter sinais ou sintomas clínicos antes da soroconversão; a maioria desenvolve uma síndrome retroviral aguda. Os sintomas geralmente começam uma a cinco semanas depois que o vírus é contraído e persistem durante duas semanas, em média, embora possam continuar por oito semanas ou mais. Febre e fadiga são os sintomas mais comuns; e faringite é relatada em mais de 70% dos pacientes. A síndrome retroviral aguda pode ser confundida com mononucleose infecciosa, embora a primeira seja mais suscetível de ser associada a faringite não exsudativa. A manutenção de um elevado índice de suspeição para o HIV, especialmente em pacientes com fatores de risco, como atividade sexual de alto risco ou uso de drogas intravenosas, é particularmente importante durante a fase aguda, uma vez que a soroconversão pode não ter ocorrido e a sorologia pode ser negativa. Nesse caso, o diagnóstico pode ser feito apenas com a detecção do RNA vírus do HIV ou pela pesquisa do antígeno p24.

A difteria, por sua vez, é uma doença infecciosa que pode gerar risco à vida. Causada por *C. diphtheriae*, a doença é rara hoje devido à vacinação universal. A difteria, como doença secundária a *C. ulcerans*, tem sido relatada em vários países desenvolvidos, incluindo partes dos Estados Unidos, mas é rara em humanos. Ela cursa com um exsudato grosso e cinza na faringe. Essa pseudomembrana pode ser limitada às amígdalas ou, se grave, pode estender-se para faringe, laringe e traqueia, resultando em edema importante de pescoço e obstrução das vias aéreas. A imunidade a *C. diphtheriae* diminui com a idade, com mais de 90% das crianças em idade escolar apresentando imunidade em comparação a 30% dos adultos com idades entre 60-69 anos.

A difteria deve ser suspeitada com base em motivos clínicos, especialmente se o paciente tem fatores de risco epidemiológicos, como vacinação incompleta e viagens para região endêmica ou exposição a indivíduos que tenham estado nessas regiões.

Na avaliação dos pacientes com faringite, deve-se principalmente verificar a possibilidade de infecção pelo estreptococo beta-hemolítico do grupo A. São características dessa etiologia as seguintes:

- Início súbito de dor de garganta.
- Idade entre 5-15 anos.
- Febre.
- Dor de cabeça.
- Petéquias em palato.
- Náuseas, vômitos, dor abdominal.
- Exsudato tonsilar.
- Adenite cervical anterior.

A faringite estreptocócica ocorre principalmente no inverno e início de primavera. Erupção escarlatiniforme pode ser associada.

Características fortemente sugestivas de faringite viral, por sua vez, são:

- Conjuntivite.
- Coriza.
- Tosse.
- Diarreia.
- Rouquidão.
- Exantema viral.
- Estomatite ulcerativa leve.

São características sugestivas de uma doença grave ou sequelas de faringite:

- Disfagia.
- Estridor.
- Babação.
- Disfonia.
- Edema cervical significativo.
- Desconforto respiratório.
- Faringe pseudomembrana.
- Instabilidade hemodinâmica.
- Risco comportamental para HIV (p. ex., uso de drogas, sexo anal).
- Múltiplos parceiros sexuais.
- Viajantes.
- Falta de imunização para difteria.

Disfagia e disfonia sugerem acometimento do nervo laríngeo recorrente e, portanto, acometimento grave de lojas cervicais – parafaríngeo, abscesso periamigdaliano, espaço submandibular (angina de Ludwig).

Outro organismo causador de faringite é o *Fusobacterium necrophorum*, que é o patógeno causador mais comum da síndrome de Lemierre, uma infecção do espaço parafaríngeo que leva à tromboflebite séptica da veia jugular interna, com bacteremia e nódulos pulmonares metastáticos.

A síndrome de Lemierre pode ser complicada por septicemia, êmbolos sépticos pulmonares, complicações intracranianas operatórias, abscesso e erosão da artéria carótida, o que pode ser fatal. Deve-se suspeitar da síndrome de Lemierre quando o paciente tem calafrios, febre alta e edema cervical unilateral. Vários relatórios europeus recentes também sugerem um possível papel causal de *F. necrophorum* em faringites complicadas em pacientes obstétricos.

A síndrome de Lemierre também pode ser causada por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA-CA); da comunidade. Como a terapia de primeira linha para *F. necrophorum* (isto é, ampicilina-sulbactam) não trata a infecção por agentes meticilino-resistentes, deve-se considerar a adição de medicações para esse tipo de infecção.

Embora a maioria dos casos de faringite resulte de infecção, muitos processos não infecciosos podem levar à irritação faríngea. Essas causas são geralmente identificadas por uma história cuidadosa e por exame físico. Uma história de tabagismo e ar umidificado pode associar-se a faringite não infecciosa, assim como trauma faríngeo, lesões inalatórias, ingestão de substâncias cáusticas, como produtos químicos ou fumaça, ou trauma penetrante direto. Esses pacientes podem apresentar-se com estado geral comprometido e com achados adicionais de pneumonite ou comprometimento das vias aéreas. Disfagia e sensação de corpo estranho deve levar à consideração desses diagnósticos.

A IDSA sugere que o uso de um sistema de pontuação clínica pode reduzir testes e tratamento desnecessários para pacientes com risco muito baixo para faringite estreptocócica. Sistemas de pontuação para essa infecção foram desenvolvidos, incluindo o de Centor e McIsaac. O critério de McIsaac é baseado no critério de Centor acrescentando a idade. Há fortes evidências para uso desses critérios na exclusão do diagnóstico: adultos com zero a um pontos são considerados de baixo risco para a faringite estreptocócica e não requerem avaliação adicional, antibiótico ou outro tratamento. A IDSA e o American College of Physicians concordam que adultos com dois a três critérios devem ser avaliados para faringite estreptocócica com um teste para antígeno de rápida detecção ou com cultura de garganta. No entanto, as diretrizes para gestão de pacientes com quatro critérios diferem entre as sociedades profissionais. Embora a ACP recomende considerar o tratamento empírico em adultos com quatro critérios, isso não é recomendado pela IDSA ou pela American Heart Association, pois mesmo com três a quatro critérios, apesar de sensibilidade razoável, a especificidade do sistema de pontuação não é tão boa (ou seja, muitos pacientes vão receber antibiótico que não precisam).

TABELA 1 Critérios de Centor para diagnóstico de faringite estreptocócica

Exsudatos tonsilares
Adenopatia cervical dolorosa
História de febre
Ausência de tosse

O critério de McIsaac acrescenta nos critérios de Centor a seguinte pontuação por idade:

- 3-14 anos: 1 ponto.
- 15-44 anos: 0 ponto.
- 45 anos ou mais: –1 ponto.

Exames complementares

Na grande maioria dos casos, não existe necessidade de exames diagnósticos para avaliar faringite. Em crianças, em que o estreptococo é a possível etiologia, podem-se realizar testes diagnósticos, que são indicados conforme as características clínicas e epidemiológicas, conforme já discutido. Testes não costumam ser necessários para documentar agentes virais respiratórios no cenário ambulatorial porque a conduta é raramente modificada, com a exceção do vírus influenza, que pode necessitar tratamento antiviral, principalmente nas circunstâncias de epidemias de influenza com maior morbidade e mortalidade, como a que se deu pelo p-H1N1 de 2009.

A pesquisa de antígeno com teste rápido é altamente específica (95%) em comparação à cultura da garganta e tem resultados rapidamente disponíveis, permitindo a decisão de realizar tratamento. Como os resultados falso-positivos são raros, o teste permite decisões terapêuticas confiáveis para serem feitas em poucos minutos. No entanto, eles estão limitados por sensibilidade relativamente pobre (70%-90%), em comparação à cultura da garganta. Portanto, como os resultados falso-negativos ocorrem, a IDSA recomenda que as crianças com um teste negativo, mas com alta probabilidade de faringite estreptocócica, devem fazer uma cultura de garganta para confirmar a ausência de estreptococo na faringe. Como a incidência de faringite estreptocócica em adultos é mais baixa que a de crianças e o risco para febre reumática é excepcionalmente baixo nesses pacientes, a cultura de garganta em adultos não é recomendada de rotina.

A cultura da garganta é o padrão-ouro para a detecção da presença de estreptococo no trato respiratório superior, confirmando o diagnóstico de faringite aguda. A acurácia diagnóstica é reduzida quando o espécime não é obtido das tonsilas. A sensibilidade de uma única cultura de garganta é de 90% a 95% e a especificidade é > 95%. Apesar de um atraso de até 48 horas para confirmar o diagnóstico, o início do tratamento tardio, até nove dias após o início dos sintomas, ainda é suficiente para que a terapia antibiótica evite febre reumática e outras complicações da faringite estreptocócica.

Faringite estreptocócica é uma doença autolimitada; sem tratamento, febre e outros sintomas geralmente desaparecem dentro de alguns dias. Quando são prescritos antibióticos adequados, melhora substancial dentro de 24-48 horas do início da terapêutica é esperada, isto é, cerca de 18-24 horas mais rapidamente que sem terapia. Se os sintomas de um paciente persistirem para além desse período, entre outras explicações possíveis, pode-se ter uma complicação supurativa limitadora da resposta à terapia antibiótica, como um abscesso peritonsilar ou retrofaríngeo ou adenite supurativa, podendo requerer intervenção cirúrgica; nesse caso, exames de imagem como TC de região cervical podem auxiliar no manejo dos pacientes.

Ao contrário das crianças, pacientes adultos com uma pesquisa rápida de antígeno na garganta não precisam de uma cultura de garganta de rotina.

Um estudo com 787 crianças e adultos com idade entre 3-69 anos em uma clínica de medicina de família no Canadá avaliou várias abordagens para o diagnóstico de faringite por estreptococo. O uso seletivo de pesquisa de antígeno rápido e culturas de garganta baseadas nos critérios da IDSA, além do tratamento das pessoas com resultados positivos, reduziu o uso desnecessário de antibióticos. Empiricamente, o tratamento de adultos com base em sintomas, sem testes de confirmação com antígeno ou cultura, resultou em 44% dos pacientes desnecessariamente tratados com antibióticos. Em crianças, uma cultura de garganta inicial ou uma cultura de acompanhamento para confirmar os resultados de uma pesquisa de antígeno foi altamente sensível (99%) e específica (100%).

Complicações

As complicações supurativas da faringite estreptocócica resultam da disseminação da infecção para estruturas contíguas, e elas incluem abscesso peritonsilar e retrofaríngeo. Entre as complicações não supurativas, a febre reumática e a glomerulonefrite são as mais temidas, sendo mediadas imunologicamente. A febre reumática se manifesta em média de 2-3 semanas após o início da faringite estreptocócica.

A frequência com que a febre reumática e a glomerulonefrite difusa aguda ocorrem após faringite estreptocócica é afetada por diversas variáveis.

Além disso, o potencial reumatogênico e nefritogênico entre sorotipos de estreptococos varia significativamente, primariamente porque as diferenças nos fatores de virulência, como M entre as cepas, é significativa.

Ainda é importante, na avaliação, descartar diagnósticos potencialmente perigosos que incluem:

- Epiglotite: costuma cursar com odinifagia, estridor e desconforto respiratório.
- Abscesso peritonsilar: quadro de dor grave e alterações da voz, além de edema da região cervical.
- Infecções submandibulares: em geral, apresentam febre, calafrios e rigidez cervical, frequentemente com incapacidade para falar.
- Infecções retrofaríngeas: podem ocorrer por trauma distante e por infecções a distância; dificuldade em engolir e respirar pode ser indicativa do quadro.

Tratamento

Com raras exceções, a faringite é autolimitada e se resolve sem tratamento. No entanto, existem fortes evidências de que a terapia com antibióticos para faringite estreptocócica diminui o tempo de sintomas e complicações. Quando a terapia antibiótica adequada é dada para o período de tempo necessário para erradicar o estreptococo da faringe, o paciente se beneficia de uma reduzida duração dos sintomas e de diminuição de transmissão de doenças.

Essa complicação é evitável se um antibiótico apropriado é iniciado dentro de nove dias após o início dos sintomas. Artrite reativa pós-estreptocócica é uma entidade distinta da febre reumática. Ao contrário da febre reumática, a artrite é a única manifestação, ocorre precocemente após faringite estreptocócica, e tem resposta à aspirina ou a outros medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (a artrite é muito menos dramática que aquela observada na febre reumática). A glomerulonefrite difusa aguda (GNDA) ocorre geralmente 10-14 dias após a infecção estreptocócica e caracteriza-se por hematúria, proteinúria, azotemia e hipertensão. Ao contrário da febre reumática, pode ocorrer após infecções tanto por faringite estreptocóccica como por infecções de pele pelo mesmo agente, não sendo prevenível com o tratamento antibiótico apropriado.

A febre reumática afeta quase 20 milhões de pessoas em todo o mundo. A cada ano, cerca de 233.000 pessoas morrem de complicações da febre reumática é a principal causa de mortes cardíacas em pacientes com menos de 50 anos. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que 500.000 pessoas a cada ano adquirem febre reumática e, portanto, sua prevenção com o tratamento adequado da faringite estreptocócica em crianças é de suma importância.

As opções antibióticas para faringite pelo estreptococo incluem penicilina V oral, amoxicilina oral, cefalosporinas, como cefalexina ou cefadroxila, clindamicina e macrolídeos, como claritromicina.

As recomendações da IDSA e de outras associações enfatizam que a penicilina V administrada por via oral, durante 10 dias, ou a penicilina benzatina G aplicada como uma única injeção intramuscular representam a opção de tratamento recomendada para a maioria dos pacientes.

Devido à sua relativa longa meia-vida, a amoxicilina administrada uma vez por dia durante 10 dias é uma alternativa aceitável por via oral, o que proporciona facilidade de administração em comparação à penicilina V. Em casos de alergia à penicilina, evidência de alta qualidade apoia o uso de cefalexina e cefadroxila como substitutos aceitáveis em pessoas sem um tipo de reação 1 de hipersensibilidade à penicilina. A cefadroxila é uma opção interessante por ter posologia duas vezes ao dia, comparada à quantidade de quatro vezes ao dia da cefalexina. Existe ainda moderada evidência para utilização de clindamicina, azitromicina ou claritromicina. Com a exceção de azitromicina, a qual pode ser administrada uma vez por dia durante cinco dias, todas as opções de antibióticos orais requerem 10 dias de administração para completamente erradicar o estreptococo da garganta.

Fortes evidências de vários estudos de alta qualidade suportam os benefícios de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), como o ibuprofeno, na redução de febre e dor entre crianças e adultos com faringite. Embora não tão eficazes como AINEs, o acetaminofeno também tem se demonstrado um analgésico eficaz em pacientes com faringite. Quanto à aspirina, apesar de também ser eficaz para reduzir a dor em adultos com infecção respiratória superior, é evidente que deve ser evitada em crianças, devido ao risco de síndrome de Reye. Uma variedade de agentes tópicos, como pastilhas, lavagens e *sprays*, pode fornecer alívio sintomático temporário na faringite aguda, mas as pastilhas devem ser evitadas em crianças, pois podem causar asfixia. Gargarejo

com água salgada também pode fornecer alívio, embora não tenha sido bem estudado.

Apesar de vários estudos sugerirem que os corticosteroides sistêmicos diminuem a duração e gravidade dos sinais e sintomas em faringite estreptocócica, a evidência de benefício é limitada.

Em pacientes com episódios repetidos de faringite estreptocócica, a amigdalectomia é uma opção frequentemente considerada para adultos e crianças. No entanto, esse procedimento não é isento de morbidade e, muito raramente, é associado a morte.

Embora amigdalectomia tenha um claro benefício em alguns pacientes com respiração anormal durante o sono e com comorbidades associadas, quando feita exclusivamente para faringite recorrente fornece apenas benefício de duração relativamente curta para uma pequena fração dos pacientes. De acordo com recomendações da IDSA, a tonsilectomia pode ser considerada no paciente sem uma explicação alternativa para recidiva da faringite cujos episódios não diminuem em frequência ao longo do tempo.

Um estudo controlado randomizado foi realizado em 187 crianças com recorrência grave de faringite por estreptococo. As crianças receberam amigdalectomia/adenoamigdalectomia ou manejo não cirúrgico e foram seguidas durante três anos. Embora o grupo cirúrgico tenha apresentado menos recorrências de faringite após dois anos, nenhuma diferença significativa foi observada no ano três, e crianças do grupo não cirúrgico também tiveram redução tanto na frequência quanto na gravidade das infecções ao longo do tempo. Os investidores fizeram um estudo semelhante em 328 crianças, que foram moderadamente afetadas com recorrência de faringite estreptocócica e que demonstraram resultados semelhantes. Nesses estudos, as complicações relacionadas à cirurgia ocorreram em 14% e 8% dos pacientes, respectivamente. Recomendações definitivas do benefício da amigdalectomia para faringite recorrente não podem ser realizadas neste momento.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Bird J, et al. Adults cute rhinosynusitis. BMJ. 2013;346:f2687.
2. Chow AW, Benninger MS, Brook I, et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. Clin Infect Dis. 2012;54:e72.
3. Kociolek E, et al. In the clinic: Pharyngitis. Annals of Internal Medicine. setember 2012.
4. Piccirillo JF. Clinical practice. Acute bacterial sinusitis. N Engl J Med. 2004;351:902.
5. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, et al. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2015;152:S1.
6. Wessels MR. Clinical practice. Streptococcal pharyngitis. N Engl J Med. 2011;364:648.
7. Wilson JF. In the clinic. Acute sinusitis. Ann Intern Med. 2010;153:ITC31.

55

Infecção pelo HIV e Aids

Rodrigo Antonio Brandão Neto
Amaro Nunes Duarte Neto

Pontos importantes

- Pessoas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) podem procurar o departamento de emergência (DE) por múltiplas causas e complicações. Quando relacionadas ao HIV, essas complicações podem estar associadas à exposição, ao HIV agudo, à síndrome de imunodeficiência adquirida (Aids) ou à terapia antirretroviral (TARV).
- Testes rápidos de HIV de quarta geração baseados em laboratório têm sensibilidade > 90%, mesmo na fase aguda da infecção.
- A profilaxia pós-exposição é mais eficaz quanto mais precoce a tomada. Não é recomendada após 72 horas da exposição.
- O histórico completo do paciente deve incluir a contagem de CD4 mais recente, nadir de CD4, carga viral e lista dos medicamentos em uso.
- As queixas mais comuns de pacientes vivendo com HIV são de origem pulmonar. A pneumonia causada por *Pneumocystis carinii* (PPC) é a principal causa de morte em pacientes com Aids. Outras complicações pulmonares incluem tuberculose, pneumonia bacteriane e criptococose.
- Noventa por cento dos pacientes com Aids e 10-20% dos pacientes com infecção pelo HIV apresentam sintomas neurológicos. É essencial não só excluir causas infecciosas, mas também considerar diagnósticos diferenciais, como encefalopatia associada à infecção pelo HIV, linfoma, síndrome neurovascular e encefalopatia metabólica. Neurotoxoplasmose é a causa mais comum de lesão com efeito de massa em pacientes com HIV/Aids.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

Pessoas vivendo com o vírus HIV procuram o DE por múltiplas causas, muitas vezes devido a complicações associadas à exposição, ao HIV agudo, à síndrome de imunodeficiência adquirida (Aids) ou à terapia antirretroviral (TARV). Com o advento da TARV em 1996, as taxas de visitas ao DE, a admissão hospitalar e a mortalidade diminuíram significativamente.

O HIV é um vírus linfotrópico que diminui a imunidade celular e humoral. A transmissão ocorre por contato sexual, durante o perinatal ou por contato com sangue infectado. O vírus promove destruição lenta do subconjunto de células T auxiliares e, sem TARV, pode levar à imunossupressão e à infecção fatal.

A Aids costuma ser o estágio final da infecção crônica pelo HIV. É definida por uma contagem de CD4 < 200 céls./mm^3 ou pelo desenvolvimento de infecção oportunista ou neoplasia.

As diretrizes atuais do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos e do Ministério da Saúde do Brasil recomendam o tratamento de todos os pacientes infectados pelo HIV com medicamentos antirretrovirais, independentemente da contagem de linfócitos CD4. Essa mudança de paradigma está relacionada à evidência de que o tratamento diminui o risco de transmissão e ao fato de que pacientes com carga viral indetectável de HIV têm um risco extremamente baixo de transmiti-lo para outras pessoas. Além de melhorar a expectativa de vida, a TARV também mudou a epidemiologia das condições que afetam os pacientes infectados pelo HIV, já que, associado com envelhecimento dessa população, aumentou o número de complicações cardiovasculares.

ABORDAGEM INICIAL DOS PACIENTES COM HIV E AIDS

Na avaliação inicial, é importante reconhecer os pacientes de maior gravidade, que apresentam alteração do nível de consciência, desconforto ou insuficiência respiratória, ou instabilidade hemodinâmica. A abordagem inicial deve incluir:

- Anamnese: queixa principal, história da doença atual detalhada e interrogatório sobre órgãos e sistemas, com ênfase em sintomas como febre, perda de peso e sudorese.
- Antecedentes patológicos: histórico do diagnóstico de infecção pelo HIV, contagem de células CD4 nos últimos seis meses, uso de TARV, profilaxias e adesão a tratamentos, antecedentes de hospitalizações, antecedentes de doenças oportunistas, comorbidades associadas (diabetes, hipertensão, dislipidemia etc.) e sintomas respiratórios, neurológicos e de outros órgãos e sistemas.
- Exame físico: verificar os sinais vitais, com oximetria digital, avaliar sempre a cavidade oral (lesões sugestivas de candidíase, sarcoma de Kaposi, entre outras), examinar as cadeias ganglionares (adenomegalias), avaliar se há hepatomegalia e/ou esplenomegalia, realizar exame neurológico e procurar lesões de pele.
- Exames laboratoriais: acidose láctica pode ser uma complicação do uso de inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (INTR) na TARV; assim, a mensuração do ácido láctico no soro é apropriada em doentes com acidose metabólica com ânion gap aumentado ou no paciente grave. Na suspeita de infecção, devem ser solicitadas culturas apropriadas (às vezes, para organismos atípicos). Se os resultados de exames específicos ao HIV não estiverem disponíveis, o emergencista deve solicitar contagem de CD4 e carga viral. Nos casos em que os pacientes não conhecem esses valores recentes, a contagem absoluta de linfócitos pode ser utilizada como um substituto para a contagem de CD4: contagem absoluta de linfócitos < 950 céls./mm^3 está associada a uma contagem total de CD4 < 200 céls./mm^3 (sensibilidade de 76%). O teste de HIV deve ser realizado em indivíduos que possam estar infectados pelo vírus, como suspeita de infecção aguda, infecção oportunista ou complicações relacionadas à Aids.
- Exames radiológicos: devem ser direcionados às queixas e ao estado imunológico do paciente. O emergencista deve ter um baixo limiar para solicitar exames de imagens, especialmente testes de baixo risco e baixo custo (como radiografia e ultrassonografia), quando apropriado. Outras modalidades como tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) também devem ser realizadas quando apropriado.

DOENÇA AGUDA

Após a infecção, o vírus se move do local de entrada para a corrente sanguínea, com rápida replicação. Aproximadamente 75% a 90% dos pacientes experimentam uma doença aguda durante esse período.

Os pacientes desenvolvem febre e sintomas típicos de síndromes virais, como linfadenopatia, odinofagia e sintomas gastrointestinais, como vômito e diarreia. Podem ainda apresentar úlceras genitais ou mucocutâneas e uma erupção macular semelhante a um exantema viral frequentemente visto em crianças. Sintomas pulmonares são infrequentes durante a fase aguda da doença. Essa constelação de sinais e sintomas é conhecida por vários nomes, incluindo soroconversão aguda, infecção primária pelo HIV ou síndrome retroviral aguda.

A síndrome geralmente tem duração de algumas semanas, e os pacientes buscam a avaliação médica, geralmente no DE. O diagnóstico de soroconversão aguda é difícil, porque a tecnologia atual de teste rápido de anticorpos contra o HIV pode não detectar a presença da infecção. Testes de quarta geração, que combinam a detecção do anticorpo contra o HIV com o antígeno p24 da superfície do vírus, são capazes de identificar a infecção duas semanas após a exposição.

Após o término da doença aguda, os pacientes passam por um período de infecção crônica (ou latente) pelo HIV sem Aids. O tempo médio entre a infecção pelo HIV e a Aids é de 8 a 10 anos. A maioria dos indivíduos permanece assintomática durante a fase crônica (ou latente), embora muitos tenham linfadenopatia.

COMPLICAÇÕES RESPIRATÓRIAS

Complicações respiratórias ocorrem em mais de 80% dos pacientes HIV positivos durante a evolução da doença.

Antes da TARV, a pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* era muito comum, mas atualmente as complicações respiratórias mais comuns são as mesmas encontradas na população geral, principalmente a pneumonia por *Streptococcus pneumoniae*, com o tratamento de pneumonia nesses pacientes sendo similar ao de outros pacientes sem infecção pelo HIV.

Pacientes infectados com HIV têm risco aumentado de tuberculose (TB), portanto, esse deve ser um diagnóstico considerado nesses pacientes.

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é mais frequente em pacientes com HIV que na população geral. Lesões pulmonares decorrentes de infecções pulmonares prévias e de drogas são fatores de risco para o desenvolvimento de DPOC, e o tratamento para DPOC nesses pacientes é o mesmo do de pacientes não infectados.

Os pacientes com HIV ainda apresentam inflamação crônica, que aumenta o risco de tromboembolismo venoso e embolia pulmonar. A radiografia de tórax deve ser realizada em todos os pacientes com HIV e queixas pulmonares. O diagnóstico diferencial de acometimento pulmonar é dependente da contagem de linfócitos CD4 e das alterações em outros exames complementares.

A Tabela 1 resume o diagnóstico diferencial de complicações respiratórias em pacientes HIV positivos.

Em relação aos exames de imagem nesses pacientes, deve-se considerar:

- Radiografia de tórax: exame de imagem inicial; revela o padrão de acometimento pulmonar (se alveolar, intersticial, interstício-alveolar, nodular ou cavitação); revela ainda se o padrão de distribuição é focal, segmentar ou difuso; avalia complicações como derrame pleural, pneumotórax, alargamento mediastinal etc. Os pacientes com pneumocistose podem, por exemplo, apresentar infiltrado peri-hilar ou em "asa de morcego".
- Tomografia computadorizada: apresenta maior sensibilidade que a radiografia para avaliação de infiltrados pulmonares tipo vidro fosco, cavitações, derrame pleural e lesões sequelares. Indicações da tomografia de tórax em pacientes vivendo com HIV e Aids com quadro respiratório incluem:
  - Suspeita de pneumocistose com radiograma do tórax normal.
  - Quadros respiratórios graves.
  - Avaliação de derrame pleural, adenopatia cervical, hilar-mediastinal, nódulos e cavitações.
  - Suspeita de causas não infecciosas: DPOC, neoplasias e tromboembolismo (angiotomografia).

TABELA 1 Principais diagnósticos etiológicos de doenças respiratórias de acordo com contagem de linfócitos CD4

Qualquer contagem de células CD4
▪ Pneumonia por agentes comunitários e atípicos
▪ Tuberculose
▪ Crise asmática (se história prévia)
▪ Doença pulmonar obstrutiva crônica
▪ Cardiomiopatia hipertensiva ou isquêmica (fatores de risco para aterosclerose, incluindo TARV prolongada com dislipidemia e outras alterações metabólicas)
▪ Miocardite pelo HIV
▪ Hipertensão pulmonar (secundária ao HIV ou outras causas)
▪ Tromboembolismo pulmonar
▪ Neoplasias relacionadas à Aids (p. ex., sarcoma de Kaposi, linfoma) ou não associadas (p. ex., carcinoma pulmonar)
Contagem de células CD4 < 200 células/mL
▪ Pneumocistose
▪ Infecção por criptococos (pulmonar isolada ou disseminada, com meningoencefalite associada)
▪ Pneumonia bacteriana
▪ Tuberculose (pulmonar ou disseminada)
Contagem de células CD4 < 100 células/mL
▪ Pneumonia por *Toxoplasma gondii*
▪ Pneumonia por *Pseudomonas aeruginosa*
▪ Sarcoma de Kaposi
Contagem de CD4 < 50 células/mL
▪ Histoplasmose (doença disseminada)
▪ Citomegalovirose (doença disseminada)
▪ Micobacterias atípicas (p. ex., *M. avium*, com doença disseminada)
▪ Aspergilose disseminada

TARV: terapia antirretroviral.

Pneumonia bacteriana

Nas estatísticas atuais, a pneumonia bacteriana representa a principal etiologia de pneumonia em pacientes com infecção por HIV.

Os principais agentes etiológicos são *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, Gram-negativos hospitalares

TABELA 2 Padrões de acometimento respiratório no HIV

Padrão intersticial difuso	Padrão nodular	Adenopatia hilar com infiltrado pulmonar difuso
Pneumocistose	Tuberculose	Micobacteriose
Mycoplasma pneumoniae	Carcinoma	Neoplasias (linfoma ou carcinoma em estágio avançado)
Pneumonia linfocítica intersticial	Sarcoma de Kaposi	Criptococose
M. avium complex	Toxoplasmose	Histoplasmose
Citomegalovírus	Lesões fúngicas	
Tuberculose	*M. avium complex*	
Histoplasmose		

(pacientes com fatores de risco: internação nos últimos 90 dias, estomias, sondas e cateteres), *S. aureus* (lesões de pele, cateteres, hemodiálise e fístula arteriovenosa), bactérias atípicas e anaeróbios (pacientes com fatores de risco: aspiração e alcoolismo) e *P. aeruginosa* (em pacientes neutropênicos).

Quadro clínico e laboratorial é compatível com início agudo (< 7 dias), tosse com expectoração purulenta e hemoptoicos. Os pacientes podem apresentar mialgia, calafrios, dor pleurítica e dispneia de forma similar aos pacientes não HIV positivos.

O exame pulmonar evidencia consolidação focal, com ou sem propedêutica de derrame pleural associado. No laboratório, pode-se encontrar hemograma que mostra leucocitose com desvio à esquerda. Na radiografia de tórax, consolidação pulmonar focal, unilateral, com ou sem derrame pleural.

Para mais detalhes sobre o tratamento, vide Capítulo "Pneumonia adquirida na comunidade".

Pneumocistose

A pneumocistose (PCP) é o quadro pulmonar mais frequente em pacientes HIV positivos com CD4 < 200. Ocorre ainda em pacientes com imunossupressão por transplante de medula óssea ou órgãos sólidos, pacientes em quimioterapia e em uso de glicocorticoides (dose de prednisona ou equivalente superior a 16 mg/dia está associada a aumento de risco de PCP).

O *Pneumocystis jiroveci* (anteriormente *P. carinii*) foi inicialmente classificado como um protozoário com base em suas características morfológicas. Em 1988, uma análise da pequena subunidade rRNA do *Pneumocystis* estabeleceu uma ligação filogenética com o reino *fungi*, e toda a informação genômica subsequente corroborou a morfologia do *Pneumocystis* dentro dos fungos actinomicetos. Os estudos sugerem que sua transmissão ocorre pessoa a pessoa por via aérea.

O quadro clínico da pneumocistose geralmente consiste em tosse seca, febre (> 80% dos casos), dispneia progressiva e frequentemente dispneia apenas aos esforços, além de taquipneia. A evolução é mais insidiosa que em quadros bacterianos, com duração de vários dias, apesar da crença de muitos de que a PCP é usualmente um quadro de instalação abrupta e uma causa fulminante de insuficiência respiratória.

A ausculta é normal em mais de 50% dos casos. Em casos alterados, pode apresentar estertores finos ao final da expiração e sibilância. A presença de sinais de condensação pulmonar ou derrame pleural é rara. Pode ocorrer evolução para insuficiência respiratória em 5 a 30% dos casos. A infecção é geralmente vista em pacientes com CD4 < 200/mm^3, com média de 79/mm^3. Em séries retrospectivas, 77% dos pacientes com HIV e PCP não estavam fazendo a profilaxia adequada e 33% não sabiam da infecção pelo HIV.

A radiografia de tórax apresenta resultado normal em 5 a 10% dos casos. Imagens de infiltrado reticular heterogêneo, difuso, bilateral e simétrico é o achado clássico e mais comum. Achados pouco frequentes incluem infiltrado unilateral ou focal e condensações. Os pacientes podem apresentar pneumotórax, como complicação da ruptura de cistos.

Exames laboratoriais podem auxiliar no diagnóstico. Entre eles, são recomendadoa hemograma, DHL, gasometria arterial, bacterioscopia, contagem de linfócitos CD4 e pesquisa no escarro do *Pneumocystis*.

Hemograma com leucopenia e principalmente linfopenia sugere o diagnóstico de pneumocistose. O aumento de DHL, embora inespecífico, também pode sugerir infecção pelo *Pneumocystis jiroveci*, pois está aumentado na grande maioria dos pacientes, e resultados normais tornam o diagnóstico improvável. Além disso, o aumento tem correlação com a extensão de envolvimento pulmonar. Os níveis séricos aumentados de beta-D-

-glucano são sugestivos do diagnóstico, mas o exame é pouco disponível.

A contagem de CD4 apresenta importância decisiva. Se maior que 200/ul, praticamente descarta a hipótese de PCP, mas se menor do que 200/ul, torna a hipótese muito provável.

A gasometria é importante para verificar a gravidade do paciente. Caso o gradiente alvéolo-arterial esteja aumentado em paciente com radiografia de tórax com infiltrado intersticial difuso, sugere-se novamente o diagnóstico de pneumocistose.

Em pacientes com suspeita de PCP, é importante a confirmação do diagnóstico etiológico. A pesquisa de *Pneumocystis* no escarro pode realizar o diagnóstico em cerca de 50-80% dos casos. Em casos negativos, pode-se realizar o lavado broncoalveolar, que faz o diagnóstico em mais de 95% dos casos. O lavado broncoalveolar serve também para o diagnóstico de outros quadros infecciosos pulmonares, assim como para o de outras condições não infecciosas, como hemorragia alveolar. Apresenta ainda alta sensibilidade para o diagnóstico de pneumonia, sendo quase excludente de etiologia infecciosa quando as pesquisas são negativas.

O diagnóstico definitivo é realizado com a identificação do microrganismo por bacterioscopia, imunofluorescência ou PCR. O diagnóstico presuntivo pode ser realizado no contexto de contagem de linfócitos CD4 < 200 céls./mm³ e quadro clínico, radiológico e laboratorial sugestivo do diagnóstico de pneumocistose.

A Tabela 3 sumariza os achados diagnósticos na PCP.

São opções terapêuticas para PCP:

- Sulfametoxazol (SMX)-trimetoprim (TMP): 15-20 mg de TMP/kg peso/dia IV, divididos em 3-4 doses por 21 dias; ou
- Primaquina 15-30 mg VO/dia + clindamicina 600-900 mg IV/3-4 x/dia (ou 300 mg/ VO 3-4 x/dia; ou
- Dapsona 100 mg VO/dia + TMP 5 mg/kg/VO 3 x/dia; ou
- Atovaquona 750 mg/VO/2 x/dia; ou
- Pentamidina 3-4 mg/kg/IV/dia.

O processo inflamatório é muito intenso na PCP e aumenta com o tratamento antibiótico e a destruição do *Pneumocystis*. Assim, é recomendado associar prednisona (ou metilprednisolona IV 75% da dose de prednisona) se PaO_2 < 70 mmHg ou gradiente alvéolo-arterial > 35 mmHg. As doses são as seguintes:

- 40 mg VO 2 x/dia no 1º-5º dia; 40 mg VO 1 x/dia no 6º-10º dia; 20 mg VO 1 x/dia no 11º-21º dia.

TABELA 3 Achados clínicos, laboratoriais e radiológicos sugestivos de pneumocistose (PCP)

Quadro clínico
▪ Contagem de CD4 < 200 céls./mm³ ou sinais clínicos de imunodepressão grave, como candidíase oral
▪ Dispneia progressiva aos esforços
▪ Presença de febre, taquipneia e/ou taquicardia ao exame físico
▪ Ausência de uso ou utilização irregular de quimioprofilaxia para PCP
Exames laboratoriais
▪ Desidrogenase lática (DHL) sérica elevada
▪ Hipoxemia em repouso ou após esforço
Exames radiológicos
▪ Radiografia de tórax pode ser normal em até um quarto dos casos de PCP
▪ Radiografia de tórax: infiltrado intersticial peri-hilar e simétrico. Pneumatoceles e pneumotórax também podem ser observados. Infiltrados apicais bilaterais são comuns em pacientes em uso de pentamidina inalatória profilática
▪ Tomografia de tórax de alta resolução (mais sensível que a radiografia): preenchimento alveolar com vidro fosco
Diagnóstico definitivo de pneumocistose
▪ Identificação do agente por meio das colorações de azul de toluidina, Grocott, Giemsa ou técnica de imunofluorescência em amostras do trato respiratório (escarro, lavado broncoalveolar)
▪ Pesquisa direta do *P. jiroveci* em amostras de escarro espontâneo ou induzido: sensibilidade baixa
▪ Amostras biológicas obtidas por broncoscopia (lavado broncoalveolar e biópsia pulmonar transbrônquica): maior sensibilidade diagnóstica

Suporte ventilatório não invasivo pode ser necessário. A mortalidade em pacientes com necessidade de suporte ventilatório é > 50%.

Tuberculose pulmonar

A tuberculose pulmonar (TB) é a principal causa de óbito por doença infecciosa em pessoas HIV positivas no Brasil. A TB é associada com baixas condições socioeconômicas, situação de rua, uso de drogas e população carcerária. Pode ocorrer com qualquer contagem de linfócitos TCD4, mas o risco é maior com contagens de linfócitos CD4 menores, principalmente se manifestadas com doença extrapulmonar. A TB em pacientes com HIV é usualmente associada com outras infecções oportunistas, principalmente citomegalovirose e PCP.

Os sintomas de apresentação incluem tosse produtiva, febre e perda de peso, similares aos de outras populações com tuberculose pulmonar. Até 75% dos pacientes portadores de TB e HIV apresentam doença extrapulmonar com acometimento de diversos sítios, como sistema nervoso central (SNC), vísceras, osso, pele e pericárdio.

As manifestações podem variar conforme imunidade dos pacientes (Figuras 2 e 3):

- Contagem de CD4 normal: cavitação em ápice e opacidade no segmento posterior do lobo superior e no segmento superior do lobo inferior.
- Contagem de CD4 < 400: infiltrado alveolar, nódulos multifocais, lesões em lobos inferiores, derrame pleural, linfadenomegalia mediastinal e padrão miliar.
- Contagem de CD4 < 75: frequentemente não apresentam sinais de acometimento pulmonar.



FIGURA 1 Pneumocistose em paciente HIV positivo. Infiltrado intersticial bilateral.

Com o tratamento com TARV e o desenvolvimento de síndrome de reconstituição imune, os pacientes apresentam manifestações pulmonares de rápida instalação.

É recomendado solicitar na suspeita de TB em pacientes HIV positivos:

- Pesquisa de BAAR no escarro: sensibilidade varia de 20 a 80%, com especificidade de 90 a 100%. O escarro pós-lavado broncoalveolar apresenta maior sensibilidade.
- Cultura para *M. tuberculosis* no escarro: altas taxas de *M. tuberculosis* multirresistente (exame padrão-ouro).
- PCR para *M. tuberculosis* no escarro: exame positivo em 98% dos escarros positivos e em 72% dos escarros negativos.
- Hemocultura para *M. tuberculosis*: indicado para pacientes HIV positivos, mas raramente utilizada em outras circunstâncias clínicas. Sensibilidade em torno de 35 a 40%.
- Lavado broncoalveolar: indicado em casos sem escarro ou sem diagnóstico com escarro, sensibilidade de 60%.
- Testes nucleicos: reservados para casos de alta suspeita em que o escarro e o lavado broncoalveolar são negativos.

O tratamento de tuberculose em pacientes HIV positivos é similar ao de pacientes não infectados pelo HIV (Tabela 4).

Outras micobactérias podem causar infecção, como o *Micobaterium avium* e o *M. kansasi*. A infecção pulmonar pelo *M. kansasi* era rara, mas tem se tornado mais comum que o *M. avium*.

Criptococose pulmonar

É a infecção fúngica pulmonar não PCP mais comum em pacientes HIV positivos. Ocorre em pacientes com linfócitos CD4 < 200 céls./mm³ (usualmente < 100 céls./mm³).

Em um terço dos pacientes, a infecção é assintomática. A apresentação mais comum é de febre aguda, dispneia e dor torácica. O comprometimento pulmonar pode ocorrer isoladamente ou associado à meningoencefalite.

Na radiografia, os pacientes podem ter infiltrado intersticial, nódulos sólidos, adenopatia, efusões pleurais ou massas pulmonares.

O diagnóstico pode ser realizado com isolamento do fungo no escarro, e as culturas de lavado



FIGURA 2 Radiografia de tórax em paciente com tuberculose miliar.

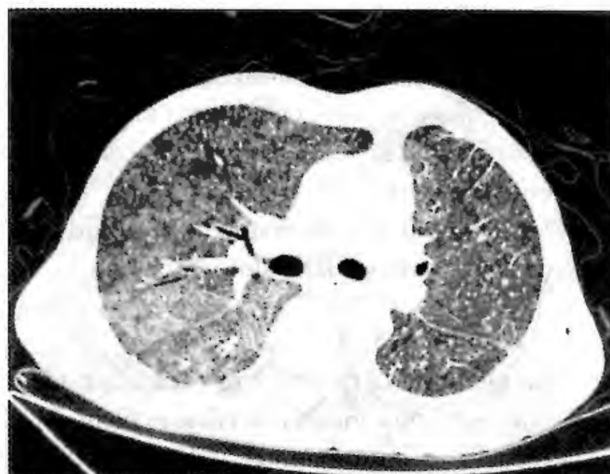


FIGURA 3 Tomografia computadorizada de paciente com tuberculose miliar.

TABELA 4 Esquema para tratamento de tuberculose

Esquema	Fármacos	Peso	Dose	Tempo
2 RHZE Fase intensiva: 2 meses	RHZE	Até 20 kg	R: 10 mg/kg/dia H: 10 mg/kg/dia Z: 35 mg/kg/dia E: 25 mg/kg/dia	2 meses
		20-35 kg	2 cps.	
		36-50 kg	3 cps.	
		> 50 kg	4 cps.	
4 RH Fase de manutenção: 7 meses	RH	Até 20 kg	R: 10 mg/kg/dia H: 10 mg/kg/dia	7 meses
		20-35 kg	2 cps.	
		36-50 kg	3 cps.	
		> 50 kg	4 cps.	

R: rifampicina (comprimido de 150 mg); H: isoniazida (comprimido de 75 mg); Z: pirazinamida (comprimido de 400 mg); E: etambutol (comprimido de 275 mg).

broncoalveolar são usualmente positivas, assim como os antígenos criptocócicos. O diagnóstico pode ser realizado ainda por biópsia guiada por agulha. Exames sorológicos são pouco utilizados.

Outras infecções fúngicas em pacientes HIV positivos incluem histoplasmose, coccidioidomicose, blastomicose e paracoccidioidomicose.

Citomegalovírus

Ocorre usualmente em pacientes com linfócitos CD4 < 50 céls./mm^3. O citomegalovírus é frequentemente presente em associação com outros agentes infecciosos, e nesses casos o tratamento é de benefício incerto. Em pacientes com importante imunodepressão, esse pode ser o único patógeno.

Os pacientes podem apresentar quadro similar ao da pneumocistose, com infiltrado intersticial alveolar difuso em vidro fosco. O diagnóstico é usualmente histopatológico.

O tratamento deve ser feito com ganciclovir 5 mg/kg 2 x/dia por 2 a 3 semanas e, posteriormente, 5 mg/kg 1 x/dia.

Outras infecções virais incluem influenza e herpes, mas as infecções por herpes usualmente são por reativação crônica assintomática e raramente infecção primária.

Sarcoma de Kaposi

A doença pulmonar pode ser assintomática, mesmo com lesões extensas. Em geral, é associada a lesões

cutâneas. No pulmão, pode causar lesões nodulares grosseiras e disseminadas, com derrame pleural.

O diagnóstico é realizado com a visualização por broncoscopia de lesões purpúricas características ou por biópsia.

O tratamento quimioterápico é indicado para doença pulmonar extensa e sintomática.

Linfoma pulmonar

A apresentação é diversa, e os pacientes podem apresentar nódulos, massas ou efusões pleurais.

Os pacientes costumam ter LDH alto e cintilografia com gálio com captação em região de envolvimento pulmonar. O acometimento pulmonar primário é relativamente raro.

Pneumonia intersticial linfocítica também pode ocorrer em pacientes HIV positivos, principalmente em crianças. A apresentação é similar à de pneumonias intersticiais agudas.

Indicações de isolamento respiratório

Todos os pacientes com sintomas respiratórios, como tosse produtiva, devem ser considerados para isolamento respiratório no DE. Nesses casos, deve-se oferecer máscara facial para o paciente, até definir a necessidade de internação.

O isolamento respiratório deve ser feito em quarto com pressão negativa e o profissional de saúde deve utilizar máscara N95. Deve-se solicitar 3 amostras de escarros, com pesquisa de bacilo álcool-ácido-resistente.

O paciente deve ser retirado do isolamento quando apresentar três amostras negativas ou lavado broncoalveolar negativo.

COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS

Cerca de 90% dos pacientes com Aids e 10-20% dos pacientes HIV positivos apresentam sintomas neurológicos. É essencial não só excluir causas infecciosas como também considerar diagnósticos diferenciais, como encefalopatia associada à infecção pelo HIV, linfoma, acidente vascular cerebral (AVC) e encefalopatia metabólica.

A avaliação do paciente infectado pelo HIV com uma queixa neurológica deve ser guiada pela contagem de CD4. Pacientes com infecção pelo HIV, mesmo que seja bem controlada, têm um risco aumentado de doença cerebrovascular devido ao estado inflamatório crônico, aterosclerose acelerada e efeitos metabólicos dos medicamentos. A avaliação de pacientes com alterações neurológicas deve seguir os algoritmos típicos de AVC.

A frequência de infecções oportunistas do SNC, como meningite criptocócica, toxoplasmose, leucoencefalopatia multifocal progressiva e citomegalovírus, diminuiu significativamente com a TARV.

A manifestação inicial de uma doença com acometimento do SNC pode ser cefaleia, confusão mental, convulsão, meningismo, déficits neurológicos focais ou febre.

A TC de crânio com contraste pode identificar processos infecciosos ou malignidade do SNC, como o linfoma. A ressonância magnética identifica lesões menores e avalia melhor o componente leptomeníngeo.

A mielopatia do HIV pode se desenvolver nos estágios finais da doença não tratada. Os pacientes desenvolvem fraqueza da extremidade inferior associada a anormalidades sensoriais, desequilíbrio e incontinência.

A prevalência da demência associada ao HIV também diminuiu desde a introdução da TARV. As taxas de distúrbios neurocognitivos leves também parecem diminuir, com períodos mais longos de vírus indetectáveis.

Neurotoxoplasmose

A toxoplasmose é uma doença causada pelo *Toxoplasma gondii*, um protozoário intracelular obrigatório que, em pacientes imunocompetentes, pode cursar assintomático, permanecer latente ou causar síndrome *monolike*. Em pacientes imunodeprimidos, particularmente no paciente com Aids, pode haver reativação da doença, usualmente com a contagem de linfócitos CD4 menor do que 100 céls./mm^3. Cerca de 85% dos pacientes imunodeprimidos com toxoplasmose extra cerebral apresentam concomitantemente neurotoxoplasmose. A neurotoxoplasmose é a principal causa de lesão com efeito de massa no SNC em pacientes com Aids, representando cerca de 50-70% dos casos.

O quadro clínico é dependente da topografia, do número de lesões e efeito citotóxico, levando a edema cerebral e a hipertensão intracraniana. O quadro é usualmente subagudo, com duração de duas a três semanas. Os sinais e sintomas incluem alterações sensoriais, hemiparesia, cefaleia, convulsões, acidentes cerebrovasculares e sinais de irritação meníngea. Febre também é uma queixa comum, ocorrendo em 47% dos pacientes, e coma pode

acontecer em pacientes graves. A manifestação mais comum no DE é déficit motor focal, geralmente hemiparesia ou hemi-hipoestesia, associado à confusão mental, que se instala no decorrer de dias ou de forma súbita e normalmente junto a cefaleia, febre e ataxia. No exame neurológico, o paciente pode se apresentar sonolento, com déficit motor focal e com sinais de liberação piramidal, ataxia e lentificação psicomotora.

A Tabela 5 sumariza as principais manifestações da neurotoxoplasmose.

A TC de crânio com e sem contraste endovenoso pode demonstrar lesões expansivas (geralmente com imagens de 1 a 2 cm de diâmetro), múltiplas (em 70% dos casos), hipodensas, com reforço anelar de contraste, edema perilesional e muitas vezes sangramento intralesional. A localização preferencial das lesões é nos gânglios da base. O aspecto de lesão hipodensa com reforço anelar é muito sugestivo de neurotoxoplasmose, mas não é exclusivo, podendo ocorrer também nos linfomas e em outras doenças granulomatosas cerebrais. Pacientes com lesão única à tomografia devem ser necessariamente submetidos à ressonância magnética (RM). A RM é mais sensível, mas deve ser reservada para casos inconclusivos. Outras lesões com efeito de massa são linfoma primário do SNC, leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP), tuberculoma e abscessos cerebrais de outras etiologias. Nesses casos, a tomografia com emissão de pósitrons (PET) ou a tomografia com emissão de tálio (SPECT) podem ajudar no diagnóstico diferencial, uma vez que o linfoma apresenta maior captação de tálio no SPEC e maior metabolismo de glicose no PET com flúor-deoxiglicose.

O liquor não é coletado de rotina nesses pacientes, e é normal em 20-30% dos casos, podendo apresentar proteinorraquia abaixo de 150 mg/dL e pleocitose linfocítica e monocítica (< 200 céls./

TABELA 5 Sinais e sintomas da neurotoxoplasmose em pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHA)

Sintomas	Frequência
Alteração do estado mental	50-90%
Hemiparesia e outros sinais focais	60%
Cefaleia (evolução lenta)	50-55%
Febre	45-50%
Convulsões	30%
Sinais meníngeos	10%

mm^3 e percentual baixo de neutrófilos). O PCR para *T. gondii* tem especificidade de 96%, mas sensibilidade de 50-90% para o diagnóstico, e o resultado pode demorar alguns dias. Outro dado importante é a presença de sorologia IgG positiva para toxoplasmose (sorologia negativa torna o diagnóstico improvável). Dados de estudos diagnósticos mostram que a sorologia para *Toxoplasma gondii* é positiva em 84% dos pacientes e negativa em 5-15% dos casos.

O diagnóstico definitivo é feito por biópsia cerebral, entretanto, na maioria das vezes, ela não é necessária. O diagnóstico presuntivo de neurotoxoplasmose pode ser realizado se paciente com Aids com menos de 100 linfócitos CD4/mm^3, sem profilaxia para neurotoxoplasmose e com a presença dos 3 critérios abaixo:

1. Síndrome clínica compatível.
2. Sorologia positiva para *Toxoplasma gondii.*
3. Presença de imagem típica com realce anelar do contraste.

Quando os 3 critérios estão presentes, a chance de o diagnóstico ser neurotoxoplasmose é de 90%. Assim, sugere-se que seja iniciado o tratamento empírico para neurotoxoplasmose. Caso contrário, a biópsia pode ser necessária.

A Tabela 6 sumariza o tratamento da neurotoxoplasmose.

TABELA 6 Tratamento da neurotoxoplasmose

Primeira escolha
Sulfadiazina (100 mg/kg de peso/dia: 4-6 g ou 1.000 mg 4 x/dia se < 60 kg ou 1.500 mg 4 x/dia se > 60 kg) + pirimetamina (dose de ataque de 100 a 200 mg no primeiro dia; manutenção de 50 a 75 mg/dia) + ácido folínico (10 a 25 mg/dia). A duração do tratamento é de 3 a 6 semanas. Após profilaxia com dose do limite inferior da dose de tratamento.
Regimes alternativos
Alergia a sulfas: clindamicina (2,4 a 4,8 g/dia dividido em 4 doses) + pirimetamina e ácido folínico. Trimetoprim-sulfametoxazol (5 mg/kg trimetoprim e 25 mg/kg sulfametoxazol 2 x/dia).
Indicação de dexametasona 4 mg 6/6 h
Evidência radiológica de desvio de linha média
Sinais de hipertensão intracraniana
Deterioração clínica nas primeiras 48 horas de tratamento
Anticonvulsivantes apenas se convulsão ou antecedente de epilepsia

Pacientes soropositivos para *T. gondii* devem receber profilaxia primária, que é indicada em pacientes com CD4 < 100 céls./mm^3 e sorologia IgG positiva. Podem descontinuar a profilaxia quando contagem de CD4 > 200 céls./mm^3 por mais de 3 meses.

Após 6 semanas de tratamento para neurotoxoplasmose, podem-se utilizar doses menores das medicações, o que é considerado profilaxia secundária. Sua indicação é obrigatória, já que a taxa de recorrência reduz de 60 para 20% com o uso. O critério para descontinuação da profilaxia secundária também é contagem de CD4, que deve ser > 200 céls./mm^3 por 3 meses consecutivos.

O principal esquema profilático é com sulfadiazina 2-4 g/dia associada a pirimetamina 25 mg/dia e ácido folínico 10-15 mg/dia. Outros esquemas alternativos são: clindamicina (1,2 a 2,4 g/dia), pirimetamina (25-50 mg/dia) e ácido folínico (10-15 mg/dia); ou a dapsona (100 mg/dia) com pirimetamina (25-50 mg/dia) e ácido folínico (10-15 mg/dia); ou atovaquona (750 mg 2 a 4 vezes ao dia) com ou sem pirimetamina e ácido folínico (o uso sem pirimetamina da atovaquona é associado à recidiva em 25% dos pacientes).

Linfoma primário de SNC

Ocorre em 2% dos pacientes com Aids e representa cerca de 20-30% das lesões com efeito de massa em SNC de pacientes HIV positivos, inclusive com lesões múltiplas. É a neoplasia maligna de SNC mais comum em pacientes HIV positivos.

A apresentação clínica é subaguda, com duração de semanas a meses, e os sintomas mais comuns são confusão mental, letargia e perda de memória. Com a progressão da doença, podem ocorrer neuropatia, afasia e convulsão. O quadro clínico pode ser similar ao da neurotoxoplasmose, mas, ao contrário do que ocorre nela, febre e cefaleia são raras, e a ausência desses dois sintomas pode ajudar a diferenciar as duas condições.

O diagnóstico é realizado através de exames de imagem, como TC ou RM de crânio. Os achados incluem: lesões usualmente periventriculares (locais mais comuns incluem corpo caloso, substância branca e córtex cerebral, e a fossa posterior é envolvida em menos de 10% dos casos), com captação de contraste de tamanho variável, mas geralmente > 1 cm (usualmente > 2 cm, mas raramente > 6 cm). Pode ocorrer edema perilesional similar a neurotoxoplasmose, podendo significar necrose central do tumor.

O liquor é pouco útil e contraindicado em casos de hipertensão intracraniana. Quando colhido, apresenta pleocitose mononuclear (< 30 céls./mm^3) e proteinorraquia discreta, hipoglicorraquia é rara. A citologia oncótica é raramente positiva.

A biópsia cerebral define o diagnóstico e deve ser realizada, exceto em casos em que células linfomatosas ou PCR positivo para vírus Epstein-Barr sejam encontrados no liquor.

O uso de dexametasona 10 mg VO em dose de ataque seguida de 4 mg EV a cada 6 horas pode melhorar os sintomas temporariamente. O tratamento pode ser realizado com radioterapia ou quimioterapia.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP)

É a terceira maior causa de lesão focal em SNC em pacientes com Aids. Ocorre tipicamente com linfócitos CD4 < 200 céls./mm^3.

A LEMP é causada pelo poliomavírus JC e promove destruição por lise de oligodendrócitos e desmielinização.

Os sintomas neurológicos são difusos e de instalação lenta e progressiva, sendo os mais comuns déficit motor, como hemiparesia ou monoparesia, alterações do estado mental, ataxia e alterações de campo visual, como hemianopsia, diplopia e paralisia de terceiro par craniano. A LEMP pode levar a quadro demencial progressivo.

O liquor pode demonstrar pleocitose, e a detecção do vírus JC por PCR apresenta sensibilidade de 74 a 92% e especificidade de 92 a 96% para o diagnóstico.

A RM demonstra hipersinal em T2, iniciando principalmente em regiões parieto-occipitais, que se expandem à medida que a doença progride. As lesões não realçam com contraste e não apresentam edema perilesional. O diagnóstico deve ser confirmado com biópsia cerebral.

O tratamento é inespecífico, com múltiplas opções, como interferon-alfa, cidofovir, mefloquina e mirtazapina, entre outras. Os pacientes devem ser referenciados para o especialista.

Neurotuberculose

É a forma mais grave de tuberculose, mas felizmente representa apenas pequena percentagem dos casos de tuberculose extrapulmonar.

Os pacientes apresentam quadro clínico de meningite ou meningoencefalite, com sinais de síndrome

da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), de irritação meníngea e de hipertensão intracraniana, com febre, rigidez de nuca, sinais de Kernig e Brudzinski, náuseas, vômitos e cefaleia. Papiledema, convulsões e hemiparesia ocorrem em 10 a 15% dos pacientes. Apresenta evolução mais arrastada que a meningite bacteriana e pode cursar com envolvimento de pares cranianos. Outra forma de manifestação da neurotuberculose é o tuberculoma intracraniano.

O diagnóstico pode ser realizado por punção liquórica com características semelhantes às da meningite asséptica, com pleocitose e predomínio de linfomononucleares, embora possa haver um número maior de neutrófilos na fase inicial da doença, proteína elevada e glicose baixa (< 50% do plasma). A bacterioscopia geralmente é negativa e a cultura, embora mais sensível, permite o isolamento do bacilo em apenas 15 a 50% dos casos. O uso de testes indiretos, como a dosagem de adenosina deaminase (ADA) no liquor, apresenta sensibilidade alta, entre 60% e 100%, e especificidade de 84% a 99%. A pesquisa de tuberculose por detecção do ácido tuberculoesteárico através de método cromatográfico apresenta sensibilidade e especificidade de 95% e 98%, mas ainda é estudada apenas em número restrito de casos, e a pesquisa por PCR e LCR apresenta bons resultados.

A tomografia de crânio pode apresentar achados como hidrocefalia, edema cerebral, espessamento da meninge basal e indícios de pequenos infartos parenquimatosos, além de granulomas em base do crânio.

A Tabela 7 sumariza os achados no liquor na neurotuberculose e em outras situações de envolvimento meníngeo em pacientes HIV positivos.

Meningite criptocóccica

A meningite criptocóccica é a meningite por infecção oportunista mais comum em pacientes com Aids. Acometia 10% dos pacientes antes da TARV ser introduzida, mas é menos comum desde então. A meningite criptocóccica é causada pelo *Cryptococcus neoformans* e ocorre usualmente em pacientes com CD4 < 100/mm^3.

Os pacientes apresentam quadro subagudo, com cefaleia e febre, que ocorre em 70 a 80% dos casos, com sinais meníngeos ocorrendo em < 40% e raros sintomas focais. Podem apresentar alterações sensoriais, convulsões, paralisia de pares cranianos e acometimento visual, mas essas alterações ocorrem em menos de 20% dos pacientes. Síndrome de hipertensão intracraniana (HIC), com vômitos, diplopia, confusão, coma e papiledema, apresenta 90% de mortalidade nas duas primeiras semanas após início do tratamento. Os pacientes podem apresentar quadro cutâneo associado, com pápulas umbilicadas (semelhantes ao molusco contagioso).

Fatores de mal prognóstico incluem contagem de leucócitos < 20 células/µL no liquor; alteração do estado mental e titulação de látex para *Cryptococcus* spp. superior a 1:1024 no liquor.

O diagnóstico é realizado com a punção lombar (na suspeita clínica de meningite criptocóccica e na ausência de contraindicações). Deve-se aferir sempre a pressão de abertura liquórica, preferencialmente por raquimanometria, que pode estar significativamente aumentada. Um diagnóstico mais rápido pode ser realizado com pesquisa de antígeno para o *Cryptococcus neoformans* por imunoensaio, mas deve ser confirmado posteriormente pela cultura do liquor. O teste de aglutinação com látex no liquor tem sensibilidade superior a 95%. A pesquisa com tinta da China tem sensibilidade de 60%-80%. A presença de pesquisa com tinta da china, látex ou culturas positivas para *Cryptococcus* spp. no liquor confirmam o diagnóstico de meningite criptocóccica.

TABELA 7 Liquor no comprometimento meníngeo em pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHA)

Parâmetro	Normal	Bacteriana	Viral	Tuberculose
Aspecto macroscópico	Límpido	Turvo	Límpido	Límpido
Celularidade	< 4 células por campo	↑↑↑, predomínio neutrófilos	↑↑, predomínio linfócitos	↑, predomínio linfócitos
Proteína	< 40 mg/dL	↑↑↑	↑	↑↑
Glicose	2/3 da glicemia sérica	↓↓	Normal	↓ ou normal
Pesquisa do agente	–	Cultura e coloração de Gram	PCR	Cultura (demorada e de difícil realização)

PCR: proteína C-reativa.

As imagens cerebrais não costumam apresentar alterações, exceto se criptococoma, hidrocefalia ou outras complicações cerebrais estiverem presentes.

O diagnóstico e o tratamento precoces estão associados à redução de mortalidade. O tratamento deve ser realizado da seguinte forma:

- 1ª fase – indução (pelo menos duas semanas): anfotericina B desoxicolato 0,7 a 1 mg/kg/dia com ou sem flucitosina 100 mg/kg/dia (divididos em quatro tomadas diárias). Deve-se prolongar o tempo da indução em caso de coma, deterioração clínica, pressão intracraniana persistentemente elevada ou cultura liquórica positiva após as duas semanas de terapia.
- 2ª fase – consolidação (oito semanas): fluconazol 400 a 800 mg/dia.
- 3ª fase – manutenção (até paciente assintomático e contagem de LT-CD4+ > 200 céls./mm por pelo menos seis meses): fluconazol 200 mg/dia. Anfotericina desoxicolato (1 mg/kg/semana) é segunda escolha na manutenção. Associa-se a maior recidiva e toxicidade que o fluconazol.

Síndrome de encefalopatia e demência associada à infecção pelo HIV

Trata-se de uma complicação direta da infecção do SNC pelo vírus HIV, podendo ocorrer em 15% dos pacientes com Aids e podendo ser a primeira manifestação de Aids em 3 a 10% dos pacientes. Aparece principalmente se contagem de linfócitos CD4 < 200 céls./mm³.

Os sintomas inicialmente são sutis, mas evoluem progressivamente. Os pacientes apresentam sintomas cognitivos difusos, com dificuldades relacionadas à memória e lentificação do pensamento. Atividades intelectuais complexas se tornam progressivamente difíceis e podem evoluir com episódios confusionais e até psicóticos.

O diagnóstico é de exclusão, mas carga viral alta é marcador de doença.

A TC e RM de crânio mostram atrofia cortical e principalmente subcortical, além de sinais múltiplos hiperintensos em T2. Usualmente não se indica biópsia para o diagnóstico, a não ser que outros diagnósticos sejam suspeitos.

O tratamento é com terapia antirretroviral, de preferência com medicações de boa penetração no SNC, mas cerca de 52% dos pacientes mantêm quadro de disfunção cognitiva permanente.

Outras complicações neurológicas do HIV são citadas na Tabela 8.

COMPLICAÇÕES GASTROINTESTINAIS E HEPATOBILIARES

Sintomas gastrointestinais são frequentes em pacientes HIV positivos, principalmente quadros diarreicos. As complicações são dependentes da contagem de linfócitos CD4 ou relacionadas à TARV.

Esôfago

Até um terço dos pacientes com Aids apresentam queixas esofágicas. A causa mais comum de esofagite infecciosa é a *Candida albicans*. Outras causas comuns incluem citomegalovírus (CMV), herpes simples, vírus varicela-zóster e, menos frequentemente, *Mycobacterium tuberculosis*.

Pacientes com sintomas de disfagia, odinofagia e pirose retroesternal, com contagem de linfócitos T CD4 > 350 céls./mm³ e achados de candidíase oral podem ser tratados empiricamente para candidíase esofágica. A endoscopia pode confirmar a presença de candidíase esofágica com a visualização de placas esbranquiçadas e friáveis. O tratamento é realizado com fluconazol 100-200 mg/dia por 14 dias e outra opção é o uso de itraconazol. Falha em melhora dos sintomas em 4 a 7 dias indica necessidade de investigação com exame endoscópico.

As ulcerações esofágicas são mais sugestivas de CMV (45% dos casos). Esofagite por CMV ocorre em 10% dos pacientes CMV positivos. Pode ocorrer associação com envolvimento de outros órgãos, como a retina. O tratamento é realizado com gan-

TABELA 8 Outras complicações neurológicas em pacientes com HIV ou Aids

Complicação	Agente etiológico ou características
Meningoencefalites bacterianas	*Neisseria meningitidis* (diplococos Gram–) Pneumococo (cocos Gram+) Streptococcus (cocos Gram+) *Staphylococcus aureus* (cocos Gram+) Nocardia Listeriose (pleocitose linfomononuclear)
Meningite asséptica	Associada a infecção aguda pelo HIV
Meningites virais	Principalmente por herpes-vírus 1 e 2, varicela-zóster e citomegalovírus

ciclovir, dose de 5 mg/kg 2 x/dia por 14 a 21 dias. Outra opção, principalmente em casos refratários, é o foscarnet.

O herpes-vírus é outra causa de esofagite que, com frequência, também é associada a ulcerações esofágicas, representando cerca de 5% desses casos. O diagnóstico é histopatológico através de endoscopia. O tratamento é feito com aciclovir 200-400 mg 5 x/dia por 10 a 14 dias ou com valaciclovir em dose de 1 g a cada 8 horas por 7 dias.

Estômago

Esse órgão é acometido menos frequentemente que o esôfago; ainda assim, infecções oportunistas, como o CMV, podem ser causa de úlcera gástrica.

Os pacientes podem ainda ter acometimento do estômago por sarcoma de Kaposi.

A infecção pelo *H. pylori* pode ter evolução pior em pacientes com Aids, com aumento da frequência de linfomas MALT gástricos.

Diarreia

Em um grande estudo de coorte, 40% dos adultos infectados pelo HIV em uso de TARV relataram pelo menos um episódio de diarreia por mês, com 3% relatando diarreia grave (definida como > 6 evacuações por dia).

Etiologias incluem doenças infecciosas, malignidades e diarreia induzida por medicação. Patógenos comuns que causam diarreia em indivíduos saudáveis também podem acometer pacientes infectados pelo HIV em uso de TARV.

Na era pré-TARV, o *Clostridium difficile* era o patógeno mais comum isolado em pacientes infectados pelo HIV com diarreia; no entanto, com o sucesso do tratamento antirretroviral, a frequência de hospitalizações e do diagnóstico de *Clostridium* está diminuindo.

Atualmente, a infecção por *Salmonella* é a mais frequente, sendo muito mais comum que na população sem imunossupressão e podendo cursar com bacteremia. Deve ser tratada com ciprofloxacina 500 mg por via oral a cada 12 horas por 5 dias. O *Campylobacter jejuni* também é muito frequente, e pode ser tratado com eritromicina com dose de 500 mg a cada 6 horas por 5 dias.

À medida que a contagem de CD4 diminui, aumenta o risco de infecções oportunistas, como criptococos, CMV, *Isospora belli*, microsporidia e complexo *Mycobacterium avium*. Em muitos casos, o início da TARV para restaurar o sistema imunológico gastrointestinal ajudará a erradicar essas infecções.

Estudos laboratoriais de fezes e coprocultura devem ser realizados. Exames laboratoriais como hemograma completo, provas inflamatórias, eletrólitos e função renal devem ser coletados em pacientes com diarreia significativa.

Em muitos casos, a diarreia em pacientes HIV positivos é um evento benigno que pode ser tratado com sintomáticos, hidratação e agentes antidiarreicos.

COMPLICAÇÕES HEPATOBILIARES

Queixas hepatobiliares são comuns em pacientes infectados pelo HIV e podem ser causadas por uma variedade de etiologias, desde infecções até problemas relacionados à medicação.

A coinfecção com vírus das hepatites B ou C é comum, e o risco de o paciente desenvolver hepatite crônica é duas a três vezes maior em comparação com o de pacientes não infectados pelo HIV.

Quase todos os medicamentos da TARV têm hepatotoxicidade potencial, que também pode ser agravada por essa coinfecção. Pacientes com queixas hepatobiliares devem ser questionados sobre seu tratamento medicamentoso.

As avaliações laboratoriais devem incluir transaminases, bilirrubina e lipase, além de enzimas canaliculares.

Acometimento hepático pode ocorrer por CMV, vírus Epstein-Barr, infecções fúngicas e linfoma, com lesão causando efeito de massa no fígado e dilatação de vias biliares intra-hepáticas, além de aumento de enzimas canaliculares.

Colangiopatia pode ocorrer por infecção por *Criptosporidium* ou sem associação com infecções oportunistas. A colangite esclerosante primária também é mais frequente em pacientes HIV positivos.

COMPLICAÇÕES PANCREÁTICAS

Podem ocorrer associadas ao tratamento antirretroviral ou por infecções oportunistas. Os sintomas de pancreatite em pacientes HIV positivos são similares aos de pacientes imunocompetentes.

COMPLICAÇÕES HEMATOLÓGICAS

Citopenias de todas as linhas celulares são comuns em pacientes infectados pelo HIV, em particular a anemia. Pacientes com uma infecção não controlada pelo vírus podem desenvolver pancitopenia, pois a produção de medula óssea é suprimida.

A anemia ocorre em até 80% dos pacientes HIV positivos, podendo ser causada por uma infecção primária pelo HIV ou como resultado do uso de medicação. A sua forma mais comum é a anemia de doença crônica. A anemia induzida por medicação é frequentemente macrocítica, e a medicação com maior associação à anemia é o AZT por supressão medular. Outra causa de anemia é ferropriva são sangramentos esofágicos ou gastrointestinais.

A trombocitopenia associada ao HIV aumenta com a diminuição da contagem de CD4. O início da TARV, particularmente o AZT/ZDV, é a base do tratamento. Esses medicamentos raramente são iniciados no DE, e pacientes com trombocitopenia grave ou sintomática devem ser avaliados em consulta com um especialista. Pacientes infectados pelo HIV também têm taxas mais altas de doença tromboembólica, com um grande estudo prospectivo estimando a taxa em 2,6 por 1.000 pacientes/ano. A púrpura trombocitopênica trombótica ocorre mais frequentemente em pacientes infectados pelo HIV, embora a prevalência tenha diminuído na era TARV. Coagulopatias podem ocorrer também por infecções virais.

O tratamento do HIV pode melhorar a maior parte das manifestações hematológicas.

COMPLICAÇÕES PSIQUIÁTRICAS

A doença neuropsiquiátrica é prevalente e multifatorial em pacientes infectados pelo HIV. Os efeitos diretos do vírus, as implicações sociais do diagnóstico e o efeito de medicações, principalmente do efavirenz, contribuem para a doença psiquiátrica.

Um dos efeitos mais frequentes é a sensação de desmoralização, com um sentimento de desesperança ou tristeza que, no entanto, difere da depressão por não estar associada à anedonia. A mania é também mais frequente em pacientes HIV positivos.

Outras complicações psiquiátricas estão listadas a seguir.

Depressão

Ocorre em até 60% dos pacientes HIV positivos. Exacerbação de depressão prévia com o diagnóstico de infecção pelo HIV também é uma possibilidade, podendo resultar em suicídio ou tentativa. O tratamento deve ser multidisciplinar, envolvendo tanto suporte familiar quanto antidepressivos.

Psicose

Em pacientes HIV positivos, podem ocorrer alterações comportamentais, alucinações e delírios. O tratamento para tais condições é feito com antipsicóticos. Deve-se sempre descartar infecções (incluindo do SNC), efeito de drogas, alterações metabólicas e endócrinas.

COMPLICAÇÕES ENDOCRINOLÓGICAS

A TARV está associada à dislipidemia e à obesidade troncular. Esse padrão de acúmulo de gordura central e perda de gordura periférica foi denominado síndrome de lipodistrofia associada ao HIV. A prevalência de lipodistrofia varia de 10% a 80%, dependendo da definição. A TARV aumenta o risco de hiperglicemia, particularmente com os inibidores de protease. A infecção pelo HIV em si está associada a um aumento na incidência de diabetes como resultado de resistência à insulina.

Outras complicações endócrinas incluem infecção glandular e infiltração das glândulas pituitária, adrenal e, raramente, tireoidiana pelo vírus. Embora essas condições sejam muito menos comuns devido à TARV, elas ainda devem ser consideradas, especialmente em pacientes que não fazem uso da medicação ou em pacientes com Aids. Pode ocorrer insuficiência adrenal, embora seja geralmente subclínica. O tratamento para esses pacientes é o mesmo que para aqueles não infectados pelo HIV.

Pacientes em uso de TARV estão em risco de desenvolver tireotoxicose em associação com a reconstituição imune na síndrome de ativação imune contra a tireoide.

COMPLICAÇÕES MUSCULOESQUELÉTICAS

Queixas musculoesqueléticas e articulares são comuns no paciente infectado pelo HIV e, usualmente, são de evolução favorável. As complicações infecciosas (como a artrite séptica) ficaram menos comuns com o controle melhorado da doença.

À medida que a contagem de CD4 diminui, a artrite séptica, a osteomielite e a espondilodiscite devem ser consideradas com avaliação apropriada, incluindo exames laboratoriais e exames de imagem.

COMPLICAÇÕES DERMATOLÓGICAS

Complicações dermatológicas são comuns em pacientes infectados pelo HIV, os quais frequentemente apresentam xerose e prurido generalizados.

A TARV está associada a uma alta taxa de reações cutâneas relacionadas à droga, o que pode levar à descontinuação do uso de alguns medicamentos. A hipersensibilidade e a fotossensibilidade dermatológica são comuns.

A foliculite também é recorrente nesses pacientes, sendo o *Staphylococcus aureus* o patógeno mais comum. Pode ainda ocorrer exacerbação de doenças dermatológicas, como dermatite seborreica e psoríase. Algumas doenças dermatológicas merecem uma consideração maior, como veremos a seguir.

Outros acometimentos cutâneos frequentes são por herpes-vírus e varicela-zóster, que costumam ser mais extensas e mais frequentemente disseminadas em pacientes HIV positivos. O molusco contagioso e a escabiose também são mais frequentes nesses pacientes e cursam de forma mais extensa e disseminada.

Sarcoma de Kaposi

Os pacientes podem apresentar lesões violáceas, maculopapulares, nodulares e/ou verrucoides. As lesões são indolores e sem prurido, podendo ser clareadas à digitopressão. As lesões podem ser isoladas, extensas ou disseminadas.

Os pacientes podem ter acometimento de mucosas ou envolvimento linfonodal. Eventualmente, ocorrem lesões do trato gastrointestinal, que podem cursar com hemorragia digestiva. Podem ainda ocorrer lesões no trato respiratório, as quais podem causar insuficiência respiratória e hemoptise.

COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES

Com o aumento da expectativa de vida de pacientes infectados pelo HIV, observou-se também aumento das taxas de mortalidade cardiovascular nessa população.

A fisiopatologia desse aumento envolve não apenas fatores de risco tradicionais, como idade e tabagismo, mas também a TARV, que causa efeitos colaterais metabólicos que contribuem para o aumento do risco de doença cardiovascular.

As emergências cardiovasculares ocorrem em necropsias em até 75% dos pacientes HIV positivos.

A Tabela 9 sumariza as complicações cardiovasculares em pacientes HIV positivos.

COMPLICAÇÕES RENAIS

A doença renal em pacientes com HIV pode ser causada tanto pela própria infecção pelo HIV quanto pela nefrotoxicidade da TARV.

Glomerulopatias, como a glomeruloesclerose segmentar focal, apresentam evolução rápida e com pior prognóstico.

Quando há lesão renal aguda, esta é semelhante à de pacientes não infectados pelo HIV e seu tratamento é o mesmo. Medicações nefrotóxicas devem ser suspensas temporariamente se o paciente apresentar tal lesão.

Nefrolitíase e urolitíase são efeitos colaterais comuns dos inibidores de protease (IPs), particularmente o indinavir. Também o tratamento dessas complicações é o mesmo daquele do paciente não infectado pelo HIV.

A Tabela 10 sumariza as principais complicações renais em pacientes com HIV/Aids.

Outras complicações em pacientes HIV positivos são sumarizadas na Tabela 11.

EFEITOS COLATERAIS DE MEDICAÇÃO ANTIRRETROVIRAL

As primeiras medicações para tratamento do HIV foram os inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (INTR), com a zidovudina (AZT/ZDV). Em 1996, a adição de IPs revolucionou o tratamento. Além deles, inibidores de transcriptase reversa não nucleosídeos (INNTR), inibidores de integrase, inibidores de fusão e inibidores de entrada foram

TABELA 9 Complicações cardiovasculares em pacientes com HIV/Aids

Derrame pericárdico	Cardiomiopatia	Outros
▪ Neoplasias ▪ Uremia ▪ Linfangite de natureza neoplásica ou infecciosa ▪ Tuberculose ▪ *Streptococcus pneumoniae* ▪ *Staphylococcus aureus* ▪ Outras infecções bacterianas ▪ Infecções virais ▪ Infecções fúngicas ▪ Infecções por protozoários	▪ Primária pelo HIV ▪ Tuberculose ▪ Infecções virais ▪ Infecções fúngicas ▪ Infecções por protozoários (p. ex., reativação da doença de Chagas) ▪ Induzida por drogas ▪ Causas imunológicas	▪ Cardiomiopatia hipertensiva ▪ Cardiomiopatia isquêmica ▪ Hipertrofia ventricular ▪ Miocardite ▪ Endocardite (por infecção sistêmica ou em usuários de drogas injetáveis) ▪ Neoplasias (sarcoma de Kaposi, linfomas, metástases de carcinoma) ▪ Doença coronariana aterosclerótica ▪ Cardiotoxicidade por medicamentos

TABELA 10 Complicações renais em pacientes com HIV/Aids

▪ Azotemia pré-renal por vômitos e diarreia
▪ Medicamentos nefrotóxicos: pentamidina, aminoglicosídeos, vancomicina, sulfonamidas, foscarnet, rifampicina, dapsona, anfotericina B, β-lactâmicos (reação de hipersensibilidade)
▪ Nefropatia do HIV: estágios avançados de imunocomprometimento. A glomeruloesclerose segmentar focal é de evolução particularmente rápida e de pior desfecho
▪ Infecção: tuberculose, histoplasmose, criptococose disseminada, vasculites
▪ Nefropatia hipertensiva, nefropatia de *diabetes mellitus*
▪ Pós-renal: litíase, neoplasia (linfoma e carcinomas), bola fúngica, coágulos, necrose de papila renal, hipertrofia prostática

TABELA 11 Outras complicações em pacientes HIV positivos

Complicações oftalmológicas	▪ Retinite por HIV ▪ Retinite por citomegalovírus: causa mais comum de cegueira em pacientes com Aids. Tratamento com ganciclovir intravenoso ▪ Sarcoma de Kaposi
Doenças sexualmente transmissíveis (DST)	▪ Incidência aumentada, principalmente no tocante a sífilis e neurossífilis

introduzidos como parte do tratamento, cada um dirigido a um estágio diferente da reprodução viral.

Os INTRs e os INNTRs são medicações relativamente bem toleradas e têm um perfil de efeitos colaterais leves, incluindo desconforto gastrointestinal, cefaleia e insônia. O efeito tóxico mais grave é a supressão da medula óssea dose-dependente, causando anemia e leucopenia. Aumentos de transaminases e acidose láctica grave também têm sido relatados e são mais comuns em pacientes com doença hepática.

O abacavir está associado a uma reação de hipersensibilidade potencialmente grave em 3% a 5% dos pacientes. Certos alelos HLA são suscetíveis a essa reação, por isso diretrizes foram desenvolvidas para triagem antes da prescrição desses medicamentos, o que reduz ou elimina a ocorrência de tal reação. Os sintomas da reação de hipersensibilidade incluem febre, erupção cutânea e sintomas gastrointestinais e respiratórios, que geralmente ocorrem nas primeiras 6 semanas de exposição ao medicamento. O abacavir também está associado a um risco aumentado de infarto do miocárdio em doentes com fatores de risco para doença cardiovascular.

Pacientes com doença hepática que, além de tomar INTR, apresentam outros fatores agressores ao fígado, podem apresentar uma hepatite grave e às vezes fatal.

O tenofovir está associado ao desenvolvimento da síndrome de Fanconi. Pacientes com essa síndrome podem apresentar poliúria, polidipsia e desidratação, além de acidemia, hipocloremia, hipocalemia e hipofosfatemia devido à perda de bicarbonato, glicose, aminoácidos e fosfato na urina. A urinálise demonstra glicosúria e proteinúria. O tenofovir também pode causar perda de densidade óssea e fraturas, isoladamente ou como parte da síndrome de Fanconi.

A didanosina e a estavudina foram associadas a uma incidência rara de pancreatite.

Os INNTRs, como a nevirapina, efavirenz, etravirina e rilpivirina, também têm efeitos colaterais importantes. O efavirenz está associado a sonhos vívidos, pesadelos, insônia e confusão, que geralmente desaparecem após as primeiras semanas de tratamento. No entanto, complicações neuropsiquiátricas mais graves, incluindo psicose grave, têm sido relatadas e, por esse motivo, o efavirenz deve ser evitado em pacientes com história psiquiátrica.

Os IPs incluem o atazanavir, darunavir, lopinavir/ritonavir e nelfinavir. Os efeitos colaterais comuns são transtornos gastrointestinais leves, incluindo náuseas, diarreia e desconforto abdominal. Outras alterações metabólicas potencialmente mais graves incluem lipodistrofia, dislipidemia, hipertrigliceridemia e *diabetes mellitus* tipo 2. Raramente a hipertrigliceridemia pode precipitar a pancreatite. O atazanavir está associado a hiperbilirrubinemia e icterícia, usualmente de rápida resolução com sua retirada. Inúmeras outras classes de medicamentos interagem com IPs, incluindo inibidores de bomba de prótons, anticoagulantes, inibidores da HMG CoA redutase, corticosteroides, antiarrítmicos, antiepilépticos, antimaláricos e antidepressivos.

Os inibidores da integrase impedem a incorporação de DNA viral ao DNA humano hospedeiro. Exemplos de inibidores da integrase incluem raltegravir, dolutegravir e elvitegravir. Essa classe de medicamentos é geralmente bem tolerada, com efeitos colaterais geralmente leves, que incluem náusea e cefaleia.

A Tabela 12 sumariza os principais efeitos adversos das medicações antirretrovirais.

TABELA 12 Principais complicações dos medicamentos antirretrovirais

Medicação	Efeitos adversos
Abacavir	Hipersensibilidade, *rash* cutâneo, cefaleia, sintomas gastrointestinais
Didanosina (DDI)	Pancreatite, neuropatia periférica, dor abdominal, náusea, diarreia, aumento de enzimas hepáticas e acidose lática
Emtricitabina	Diarreia, náuseas, hiperpigmentação, insônia
Lamivudina (3TC)	Náusea, diarreia, vômitos, fadiga, mialgia, artralgia, neuropatia, acidose lática e, raramente, pancreatite
Estavudina (D4T)	Neuropatia periférica, pancreatite, dislipidemia, lipodistrofia, acidose lática grave, hepatotoxicidade
Tenofovir	Náusea, vômitos, diarreia
Zidovudina (AZT)	Anemia, pancitopenia, miopatia, náuseas, vômitos, cefaleia, acidose lática, insônia, anorexia, hiperpigmentação
Delavirdina	*Rash*, elevação de transaminases, cefaleia
Efavirenz	Tontura, insônia, pesadelos, sintomas psiquiátricos, tonturas, tinido, sintomas gastrointestinais, *rash* cutâneo
Etravirina	*Rash*, náusea, diarreia
Nevirapina	*Rash*, hepatotoxicidade, cefaleia
Atazanavir	Hiperbilirrubinemia, lipodistrofia, hiperglicemia
Darunavir	Hiperbilirrubinemia, aumento de transaminases, lipodistrofia, hiperglicemia
Fosamprenavir	Diarreia, *rash*, dislipidemia
Indinavir	Hiperbilirrubinemia indireta, aumanto de transaminases, dislipidemia, hiperglicemia, redistribuição da gordura corporal, nafrolitíase, diarreia
Lopinavir e ritonavir	Parestesias, hiperglicemia, redistribuição da gordura corporal, dislipidamia com hipertrigliceridemia, sintomas gastrointestinais
Nelfinavir	Diarreia, dislipidemia, hiperglicemia, redistribuição da gordura corporal, vômitos
Ritonavir	Diarreia, dislipidemia com hipertrigliceridemia, hiperglicemia, redistribuição da gordura corporal, parestesias periorais, aumento de enzimas hepáticas, vômitos
Saquinavir	Diarreia, dislipidemia, hiperglicemia, redistribuição da gordura corporal, desconforto abdominal, vômitos, cefaleia
Tipranavir	Diarreia, dislipidemia, hiperglicemia, redistribuição da gordura corporal, aumento de transaminases, hemorragia cerebral
Enfuvirtida	Hipersensibilidade, pneumonia
Maraviroc	Febre, infecções das vias aéreas superiores (IVAs), tosse
Raltegravir	Náusea, cefaleia, diarreia

LITERATURA RECOMENDADA

1. Barbaro G, Barbarini G. HIV infection and cancer in the era of highly active antiretroviral therapy. Oncol Rep. 2007;17:1121-6.
2. Barbier F, Coquet I, Legriel S, et al. Etiologies and outcome of acute respiratory failure in HIV-infected patients. Intensive Care Med. 2009;35(10):1678-86.
3. Crothers K, Butt AA, Gibert CL, et al. Increased COPD among HIV-positive compared to HIV-negative veterans. Chest. 2006;130(5):1326-33.
4. Frisch M, Biggar RJ, Engels EA, et al. Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. JAMA. 2001;285:1736-45.
5. Greenberg SD, Frager D, Suster B, et al. Active pulmonary tuberculosis in patients with AIDS: spectrum of radiographic findings (including a normal appearance). Radiology. 1994;193(1):115-9.
6. Haines C, Sulkowski MS. Gastrointestinal, hepatobiliary and pancreatic manifestation of human immunodeficiency virus infection. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Elsevier; 2015.
7. Hirschtick RE, Glassroth J, Jordan MC, et al. Bacterial pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus. N Engl J Med. 1995;333:845-51.
8. Huang L, Stansell JD. AIDS and the lung. Med Clin North Am. 1996;80(4):775-801.
9. Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, et al. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-

-infected adults and adolescents. MMWR Recomm Rep. 2009;58(No. RR-4):1-207.

10. Kennedy CA, Goetz MB. Atypical roentgenographic manifestations of Pneumocystis carinii pneumonia. Arch Intern Med. 1992;152(7):1390-8.
11. Mandell LA, Wunderink RG, Ansueto A, et al. Infectious Disease Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis. 2007;44:S27-S72.
12. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services.
13. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Disponível em: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. Acesso em: 29 jun. 2016.
14. Sax PE, Ard KL. Pulmonary manifestations of human imunodeficiency virus infection. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Elsevier; 2015.
15. Siddiqui OK, Koralnik IJ. Neurologic diseases caused by human immunodeficiency virus infection and opportunistic infections. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Elsevier; 2015.
16. Thomas CF Jr, Limper AH. Pneumocystis pneumonia. N Engl J Med. 2004;350:2487.
17. Tokman S, Huang I. Evaluation of respiratory disease in HIV-infected patients. Clin Chest Med. 2013;34(2):191-204.
18. Wallace JM, Hansen NI, Lavange L, et al. Respiratory disease trends in the Pulmonary Complications of HIV Infection Study cohort. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. Am J Respir Crit Care Med. 1997;155(1):72-80.

Infecção pelo vírus Influenza

Rodrigo Antonio Brandão Neto

Pontos importantes

- O diagnóstico de infecção por vírus Influenza deve ser aventado em pacientes com diagnóstico de síndrome gripal associado a síndrome respiratória aguda grave. Além disso, infecção pelo subtipo H1N1 do vírus deve ser suspeitada em todos os pacientes com pneumonia ou quadros respiratórios graves.
- O vírus Influenza subtipo H1N1, comparado a outros subtipos do Influenza, tende a acometer e ser mais sintomático em adultos jovens.
- O quadro clínico da infecção pelos diversos subtipos do vírus Influenza é semelhante; no entanto, manifestações gastrointestinais são mais comuns no subtipo H1N1.
- O diagnóstico de infecção pelo Influenza é feito através de *swab* nasal ou de aspirado traqueal com Rt-PCR positivo para o vírus.
- O tratamento de medicações antivirais é recomendado em alguns subgrupos de pacientes com infecção por Influenza, embora o benefício seja controverso.
- Tratamento com antibioticoterapia também pode ser indicado em casos graves de pneumonia.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

As primeiras descrições de provável infecção pelo vírus da influenza ocorreram no século V a.C., quando Hipócrates relatou casos de uma doença respiratória que se manifestou em algumas semanas, sendo associada a significativa morbidade e mortalidade e depois desapareceu. Historicamente, várias outras epidemias foram atribuídas ao vírus Influenza.

O agente etiológico é hoje denominado *Myxovírus influenzae* ou apenas vírus Influenza, sendo descrito desde 1933. São vírus RNA de hélice única segmentada, pertencentes à família dos Ortomixovírus e subdividem-se nos tipos A, B e C, conforme sua diversidade antigênica, sendo que apenas os do tipo A e B têm relevância clínica em humanos. Os vírus Influenza A apresentam maior variabilidade e são divididos em subtipos de acordo com as diferenças de suas glicoproteínas de superfície, denominadas hemaglutininas (H) e neuraminidases (N). Existem 16 tipos de hemaglutininas, que são enumeradas de H1-H16 e 9 tipos de neuraminidases, que são enumeradas de N1-N9. A combinação dessas hemaglutininas e neuraminidases dá o título dos diferentes vírus. São vírus de alta capacidade de adaptação e variabilidade, que lhes permite causar epidemias anuais recorrentes e eventualmente pandemias.

Epidemias pelo vírus H1N1 são descritas recorrentemente, como a gripe espanhola em 1918, responsável por cerca de 50 milhões de mortes. Em 2009, após um triplo rearranjamento do vírus Influenza humano, suíno e aviário, ocorreu uma pandemia com mais de 44.000 casos confirmados e 2.051 mortes, com uma estimativa de um número de casos assintomáticos de cerca de 100 vezes o número de casos sintomáticos. Em 2016, no Brasil, ocorreu uma epidemia por vírus H1N1 com mais de 6.000 casos confirmados e aproximadamente 1.200 óbitos.

Em 2017 ocorreram no Brasil 22.499 notificações de síndrome respiratória aguda grave (SRAG) com 18.036 (80,2%) das amostras processadas. Destas, 14,9% (2.691/18.036) foram classificadas como SRAG por Onfluenza e 21,3% (3.841/18.036) por outros vírus respiratórios. Dentre os casos de Influenza 48 (1,8%) eram Influenza A (H1N1), 243 (9,0%) Influenza A não subtipado, 734 (27,3%) In-

fluenza B e 1.666 (61,9%) Influenza A (H3N2). No ano de 2018, até a terceira semana de maio, o H1N1 foi o vírus mais associado a SRAG.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

Uma das principais características do vírus Influenza é sua capacidade de adaptação e sua alta variabilidade, que lhe permitem causar epidemias anuais recorrentes e eventualmente pandemias atingindo todas as faixas etárias em curto espaço de tempo. A natureza fragmentada do material genético do vírus Influenza induz altas taxas de mutação durante a fase de replicação, em especial da hemaglutinina e neuraminidase, as duas glicoproteínas de superfície do vírus. Essas mutações ocorrem de forma independente e habitualmente provocam o aparecimento de novas variantes para as quais a população ainda não apresenta imunidade, já que a infecção prévia por determinada cepa confere pouca ou nenhuma proteção contra os vírus de surgimento mais recente. Assim, a rápida variação antigênica do vírus Influenza A favorece a permanência contínua de pessoas suscetíveis à infecção pelo vírus na população.

Em geral, as epidemias e pandemias estão associadas ao vírus Influenza A. O vírus apresenta entre suas principais características alta transmissibilidade, maior gravidade entre certos grupos que incluem idosos, crianças, gestantes, imunodeprimidos, cardiopatas e pneumopatas. Outra característica descrita é o fato de poder apresentar-se como zoonose entre aves selvagens e domésticas, suínos, focas e equinos que, desse modo, também podem se constituir em reservatórios dos vírus.

A patogênese da infecção humana pelo novo vírus Influenza A (H1N1) compreende dois eventos:

A. O dano celular primário ou citotóxico direto pela ação viral, por exemplo, dano direto no epitélio respiratório.
B. A liberação de citocinas e mediadores inflamatórios secundários à infecção viral.

As individualidades do hospedeiro, quanto à magnitude da resposta inflamatória e dos mecanismos de defesa citotóxicas, resultam em quadro clínico e gravidade variáveis. Em alguns subgrupos de pacientes que apresentam formas mais graves da doença, detecta-se coinfecção com outros vírus ou infecção bacteriana secundária, o que resulta em altas taxas de morbimortalidade. O quadro clínico depende da interação entre fatores do agente infectante (vírus) e a resposta do hospedeiro (homem). A detecção precoce do caso e o tratamento específico de subgrupos de maior risco podem resultar em redução da gravidade dos sintomas e interrupção da progressão da doença que pode culminar em resposta inflamatória sistêmica e disfunção orgânica.

ACHADOS CLÍNICOS

Os sintomas dos diferentes tipos de vírus Influenza são similares, com variações anuais na frequência, com mudanças no padrão em pandemias, mas manutenção de certa similaridade.

O subtipo do vírus H1N1, que é o de maior interesse em nosso país, tem período de incubação de 1 a 7 dias (média 1 a 4 dias) com período de transmissão iniciando-se 24 horas antes do início dos sintomas e estendendo-se por 7 dias após. Em crianças, a transmissão pode durar até 14 dias.

Killingley et al. (2012) demonstraram, em um pequeno estudo com 24 pacientes saudáveis, que a taxa de ataque secundário do Influenza chega a 25% entre indivíduos saudáveis que se socializam por 30 horas em um período de dois dias com pessoas previamente expostas ao vírus (doentes ou não).

Os sintomas mais frequentemente descritos são febre, cefaleia, dor de garganta e tosse. Casos de pneumonia e insuficiência respiratória aguda foram relatados associados à infecção pelo vírus H1N1. Uma série de casos publicada no *New England Journal of Medicine* reportou que em um centro de referência para doenças respiratórias no México, entre 24 de março e 24 de abril de 2009, foram internados 98 pacientes com quadro respiratório agudo; destes, 18 pacientes apresentavam infecção pelo vírus H1N1, 10 pacientes evoluíram com insuficiência respiratória aguda com necessidade de ventilação mecânica invasiva nas primeiras 24 horas de admissão hospitalar, e 2 necessitaram de suporte ventilatório invasivo posterior, 9 destes pacientes necessitaram de droga vasoativa e 7 evoluíram para óbito.

Febre ocorre em 70-95% dos casos. A Tabela 1 descreve os principais sintomas apresentados por estes pacientes.

Os escores de gravidade de pneumonia podem subestimar a gravidade da pneumonia pelo vírus Influenza, como verificado no Departamento de Emergência do HCFMUSP, em que a maioria dos

TABELA 1 Frequência de sintomas em pacientes com infecção por Influenza H1N1 (série de casos CDC dos Estados Unidos)

Sintomas	Frequência
Febre	93%
Tosse	83%
Dispneia	54%
Calafrios	37%
Rinorreia	36%
Mialgia	36%
Odinofagia	31%
Vômitos	29%
Sibilância	24%
Diarreia	24%

pacientes com necessidade de internação e suporte ventilatório apresentava escores de pneumonia PSI 2 ou 3 e CURB-65 de 0 ou 1, enquanto o escore SMART-COP, que desconsidera a idade e utiliza apenas variáveis fisiológicas, apresenta boa *performance* em estimar gravidade.

A principal complicação da infecção pelo Influenza é a pneumonia, usualmente viral, com coinfecção bacteriana em até 30% dos casos, que pode cursar com hipoxemia significativa e geralmente apresenta acometimento bilateral. As principais complicações da infecção pelo H1N1 são citadas na Tabela 2.

Durante o pico da epidemia em 2009, cerca de 50% dos casos de pneumonia atendidos no HCFMUSP apresentaram pesquisa positiva para o vírus H1N1. Em comparação com os pacientes sem infecção pelo H1N1, os pacientes H1N1 positivos apresentavam menos comorbidades, idade menor e níveis de DHL aumentados, sendo que a pneumonia foi bilateral em mais de 77% dos casos,

TABELA 2 Complicações da infecção pelo vírus Influenza H1N1

Exacerbação de condição crônica de base	Miosite, rabdomiólise
Resposta inflamatória sistêmica, sepse	Encefalite, convulsões, mal epiléptico
Sinusite, otite, bronquiolite, asma	Insuficiência renal
Pneumonia, injúria pulmonar aguda, insuficiência respiratória	Disfunção de múltiplos órgãos
Miocardite, pericardite	Óbito

em comparação com 25% dos casos com H1N1 negativo. As características das pneumonias associadas ao H1N1 atendidas no HCFMUSP em 2009 comparadas a outros quadros pneumônicos são apresentadas na Tabela 3.

Em média, o tempo de início dos sintomas até o aparecimento de manifestações graves que indicam a internação é de 5 a 7 dias (Figuras 1 e 2).

EXAMES COMPLEMENTARES

As alterações laboratoriais relatadas na literatura são inespecíficas. A primeira série de casos descrita na literatura citou como alterações o aumento da lactato desidrogenase (LDH) em 100% dos casos. Em nossos pacientes, o LDH foi aumentado em 88% dos pacientes com infecção por H1N1 com pneumonia, sendo mais um marcador de complicações do que de infecção pelo H1N1. Também são descritos aumento da creatinofosfoquinase (CPK) e aumento de transaminases. Linfopenia é um achado também descrito nos diversos estudos; em 427 pacientes na China, a linfopenia ocorreu em 68% dos adultos e em 92% das crianças.

Radiografias realizadas no início do quadro são muitas vezes normais, e o infiltrado pulmonar pode demorar alguns dias para se tornar evidente. A maioria dos pacientes apresenta padrão de acometimento intersticial bilateral, embora infiltrado alveolar também seja referido na literatura e ocorra em cerca de 20-25% dos casos. Por vezes, o infiltrado é tênue e de difícil caracterização em exame de radiografia, mas evidente na tomografia e por vezes tem acometimento extenso em pacientes com radiografia duvidosa (Figuras 1 e 2).

O exame diagnóstico recomendado pela Organização Mundial da Saúde e pelo Center of Diseases Control é a realização de reação em cadeia de polimerase em tempo real ou RT-PCR (rRT-PCR) para H1N1. As amostras clínicas que devem ser coletadas para a realização do teste são *swabs* combinados de nasofaringe e orofaringe. Pacientes intubados devem ser submetidos a coleta de aspirado nasotraqueal. O teste apresenta sensibilidade de 99,3% e especificidade de 92,3%.

Uma das preocupações da literatura é a presença de coinfecção, que chegou a ser descrita em 29% dos casos em um estudo de autópsias em pacientes H1N1 positivos. No HCFMUSP, coinfecção não foi encontrada inicialmente em nenhum paciente, mas ocorreu durante a evolução dos ca-

TABELA 3 Características clínicas de pacientes com pneumonia com ou sem infecção pelo vírus H1N1 internados no Hospital das Clínicas da FMUSP

Variável	H1N1 positivo N = 53	H1N1 negativo N = 52	p
Idade (anos)	43 (29-54)	50 (32-67)	0.009
LDH (U/L)	679 (518-1231)	488 (374-708)	0,001
CPK (U/L)	119 (55-243)	78 (37-149)	NS
Leucócitos (céls./mm³)	6.820 (4625-9.680)	7600 (5.570-15.100)	NS
Linfócitos (céls./mm³)	1.100 (650-1.500)	850 (400-1515)	NS
PaO_2 (mmHg)	55,6 (44-65)	60,2 (52-70)	NS
pH	7.399 (7,35-7,42)	7.394 (7,32-7,42)	NS
Albumina (g/dL)	3,5 (3,1-4,1)	3,3 (2,6-3,6)	0,02
Proteína C-reativa (mg/L)	72 (20-144)	114 (82-185)	0,01
Tempo de sintomas até admissão (dias)	5 (3-7)	4 (2-6,5)	NS
Infiltrado bilateral ao raio X	77,3%	25,0%	< 0,001
Comorbidades	62,2%	80,7%	0,03
Uso de drogas vasopressoras	18,8%	25,0%	NS
Ventilação invasiva	32,0%	30,7%	NS
PSI/PORT score	2 (2-3)	4 (2-4.5)	< 0,001
CURB-65 score	1 (1-1)	1 (1-2)	< 0,001
SMART-COP score	3 (1-4)	2 (1-4)	NS
IRA na entrada	13,2%	25,0%	NS
IRA durante a evolução	35,8%	42,3%	NS
Mortalidade hospitalar	9,4%	17,3%	NS
Mortalidade hospitalar + admissão em UTI	52,8%	44,2%	NS

NS: não significativo.

TABELA 4 Alterações laboratoriais em pacientes com infecção por Influenza H1N1

Exame	Frequência da alteração
Aumento de ALT	45%
Aumento de AST	44%
Anemia	37%
Leucopenia	20%
Leucocitose	18%
Aumento de LDH	80-90% (em casos graves)
Aumento de CPK	25-30%

sos, de forma esperada para pacientes submetidos a ventilação invasiva e apresentando acometimento pulmonar extenso.

Uma das principais preocupações no manejo destes pacientes é identificar os pacientes com indicação de internação hospitalar. Recomendamos a internação para os pacientes com:



FIGURA 1 Paciente do sexo feminino de 29 anos de idade sem comorbidades.

A. Instabilidade hemodinâmica.
B. Sinais e sintomas de insuficiência respiratória.
C. Comprometimento pulmonar ao exame radiológico.

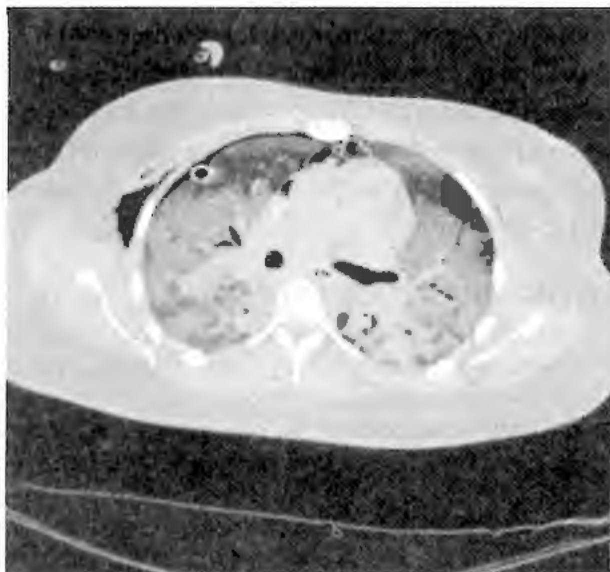


FIGURA 2 Tomografia da mesma paciente com infiltrado com vidro fosco, consolidação e áreas de parênquima normal. Pode-se perceber dreno de tórax utilizado por pneumotórax que ocorreu durante ventilação mecânica.

D. Hipoxemia, com necessidade de suplementação de oxigênio acima de 3 L/min para manter saturação arterial de oxigênio acima de 90%.
E. Relação PO_2/FiO_2 abaixo de 300, caracterizando lesão pulmonar aguda.
F. Alteração do nível de consciência.

Necessidade de atendimento fisioterápico contínuo.

Alterações laboratoriais, como elevação significativa de desidrogenase láctica (DHL) e creatinofosfoquinase (CPK) ou alteração da função renal.

DEFINIÇÕES DE CASO

Síndrome gripal

Febre de início súbito, mesmo que referida, acompanhada de tosse ou dor de garganta, e pelo menos um dos seguintes sintomas: cefaleia, mialgia ou artralgia, na ausência de outro diagnóstico específico.

Em crianças com menos de 2 anos de idade, considera-se também como caso de síndrome gripal: febre de início súbito (mesmo que referida) e sintomas respiratórios (tosse, coriza e obstrução nasal), na ausência de outro diagnóstico específico.

Síndrome respiratória aguda grave (SRAG)

Indivíduo de qualquer idade, com síndrome gripal (conforme definição anterior) e que apresente dispneia ou os seguintes sinais de gravidade:

- Saturação de $SpO_2 < 95\%$ em ar ambiente.
- Sinais de desconforto respiratório ou aumento da frequência respiratória avaliada de acordo com a idade.
- Piora nas condições clínicas de doença de base.
- Hipotensão em relação à pressão arterial habitual do paciente.
- Indivíduo de qualquer idade com quadro de insuficiência respiratória aguda, durante período sazonal.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A infecção pelo vírus Influenza é similar à de outros vírus respiratórios, mas usualmente com mais sintomas sistêmicos.

A infecção pelo vírus Influenza H1N1 na pandemia de 2009 acometeu pacientes mais jovens.

Deve-se acrescentar que todos os pacientes com quadros respiratórios graves e pneumonias, mesmo com acometimento unilateral, podem ter infecção pelo vírus H1N1 e devem ser investigados ou tratados desta forma, minimamente em tempos de pandemia.

TRATAMENTO

O tratamento recomendado é o uso de antivirais, como o oseltamivir e o zanamivir, embora estudos específicos não tenham sido desenvolvidos para verificação de eficácia.

O tratamento é indicado nas seguintes situações:

1. Todos os pacientes com infecção suspeita ou confirmada pelo vírus Influenza A (H1N1) e necessidade de hospitalização.
2. Pacientes de risco para complicações da Influenza, após avaliação médica. Esses pacientes incluem: a) crianças menores de 2 anos; b) adultos com idade maior ou igual a 60 anos; c) gestantes; d) obesos com índice de massa corpórea > 30; e) imunossuprimidos (infecção pelo HIV, transplantados ou pessoas em uso de medicamentos imunossupressores); f) adultos e crianças portadores de doenças crônicas como diabetes, cardiopatias, pneumopatias, hepatopatias, doenças neuromusculares, hematológicas e metabólicas; g) profissionais da saúde e cuidadores de instituições de cuidados a pacientes crônicos.

A dose do oseltamivir é de 75 mg VO a cada 12 horas por 5 dias. O tratamento pode ser prolonga-

do conforme as condições clínicas do paciente e julgamento médico para 7 a 10 dias, sendo que o benefício parece ser maior com uso nas primeiras 48 horas do início dos sintomas. Existe um relato de caso em paciente não respondedor ao oseltamivir e zanamivir, com resposta ao tratamento com peramivir endovenoso, que é usado na dose de 600 mg EV por 5 a 10 dias.

Em pacientes com quadro respiratório grave, deve ser incluído o tratamento antibiótico de amplo espectro, conforme recomendações de consenso para tratamento de pneumonia. Deve-se considerar que a incidência de superinfecção por *S. aureus* pode chegar a 4% nessa população, e sua cobertura específica pode ser considerada.

O tratamento de insuficiência respiratória inclui suporte ventilatório, como em outras causas de pneumonia e insuficiência respiratória. Os pacientes com insuficiência respiratória por vírus H1N1 parecem ter particularmente um pulmão difícil de ventilar e com dificuldade de recrutamento. Alguns autores recomendam ventilação prona em pacientes com hipoxemia refratária.

Em pacientes com relação $PaO_2/FiO_2 < 200$, pode ser considerado o uso de glicocorticoides, como em outras causas de síndrome de angústia respiratória do adulto.

Suporte hemodinâmico pode ser necessário. Algumas medidas experimentais, como uso de estatinas e circulação extracorpórea, estão em estudo, mas ainda sem evidência indubitável de benefício.

Pacientes sobreviventes parecem recuperar-se sem sequelas respiratórias permanentes.

Os cuidados com esses pacientes incluem isolamento de gotículas, com o uso de máscara cirúrgica pelo paciente.

INDICAÇÕES DE INTERNAÇÃO, TERAPIA INTENSIVA E SEGUIMENTO

Os pacientes com SRAG ou pneumonia em geral necessitam de internação, mas se o paciente não apresentar hipoxemia, acometimento pulmonar extenso ou desconforto respiratório, o manejo pode muitas vezes ser ambulatorial. Pacientes com necessidade de suporte ventilatório ou hemodinâmico têm indicação de UTI. A maior parte dos pacientes recupera-se completamente, mas pacientes com sequelas respiratórias podem necessitar de seguimento ambulatorial.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Dawood FS, Jain S, Finelli L, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. N Engl J Med. 2009;360:2605.
2. HCFMUSP. Recomendações para o manejo de pacientes com infecção pelo vírus influenza A – HCFMUSP.
3. Padilla RP, Zamboni DL, Ponce de Leon S, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin Influenza A (H1N1) in Mexico. N Engl J Med. 2009;361:680-9.
4. Thorner AR. Treatment and prevention of pandemic H1N1 influenzae. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 24 maio 2018.
5. United States Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidance for clinicians on identifying and caring for patients with swine-origin influenza A (H1N1) virus infection. Disponível em: http://www.cdc.gov/swineflu/identifyingpatients.htm.
6. United States Centers for Disease Control and Prevention. Interim recommendations for clinical use of Influenza Diagnostic Tests During the 2009-10 Influenza season. Disponível em: http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidance/diagnostic_tests.htm.
7. United States Centers for Disease Control and Prevention. Updated interim recommendations for the use of antiviral medications in the treatment and prevention of influenza for the 2009-2010 season. Disponível em: http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm. Acesso em: 2 out. 2009.
8. Uyeki T. Antiviral treatment for patients hospitalized with 2009 pandemic influenza A (H1N1). N Engl J Med. 2009;361:e110.
9. World Health Organizetion. Human infection with new influenza A (H1N1) virus: clinical observations from Mexico and other affected countries, May 2009. Weekly Epidemiological Record. 2009;84:185. Disponível em: http://www.who.int/wer/2009/wer8421.pdf. Acesso em: 20 maio 2009.
10. Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza, Bautista E, Chotpitayasunondh T, et al. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. N Engl J Med. 2010;362:1708.

57

Infecção do trato urinário

Rodrigo Antonio Brandão Neto
Anna Sarah Shafferman Levy

Pontos importantes

- O diagnóstico de infecção de trato urinário (ITU) não complicada é baseado em dados clínicos, e exames complementares não são necessários.
- A bacteriúria assintomática não deve ser tratada, exceto em grupos específicos, como gestantes, transplantados, neutropênicos e em pós-operatório de cirurgias urológicas. A presença de piúria não indica o tratamento em pacientes com bacteriúria assintomática.
- Febre, dor em flanco, sinal de Giordano positivo e presença de cilindros leucocitários em pacientes com ITU são diagnóstico de pielonefrite.
- O regime terapêutico mais custo-eficaz para ITU não complicada em mulheres é antibioticoterapia por três dias. Homens com ITU devem ser tratados por pelo menos sete dias.
- A pielonefrite deve ser tratada por período de dez a quatorze dias.
- Pacientes provenientes de éreas com índices regionais de resistência menores do que 10%20% ao sulfametoxazol-trimetropim (SMX-TMP) devem ser tratados com essa medicação.
- Ausência de melhora clínica em 48 horas ou persistência de febre por mais de três dias com antibioticoterapia indicam a necessidade de realização de exames de imagem para pesquisa de complicações como abscesso perinefrético.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

Infecção de trato urinário (ITU) se define pela presença de patógenos microbianos no trato urinário, já que se considera que a urina normal é estéril.

A classificação da ITU geralmente é baseada em seu sítio:

- Bexiga: cistite.
- Rim: pielonefrite.
- Urina: bacteriúria. Pode ser sintomática ou assintomática e raramente causa sepse e morte. Bacteriúria assintomática é definida pelo isolamento de bactérias na urina, em contagens significativas, porém sem sintomas locais ou sistêmicos, e raramente requer tratamento, com exceção de certas populações como gestantes, transplantados, neutropênicos e em pós-operatório de cirurgias urológicas.

ITU é considerada a infecção bacteriana mais comum, porém sua real incidência não é totalmente conhecida. Em mulheres jovens sexualmente ativas, sua incidência é de 0,5-0,7 caso/ano, sendo 6 vezes mais frequente em mulheres do que em homens. Nos Estados Unidos, estima-se que anualmente a ITU cause aproximadamente sete milhões de consultas ambulatoriais, um milhão de consultas de emergência e cem mil hospitalizações, e que a sua incidência entre mulheres seja o dobro do que entre homens. Entre os homens, as ITU são incomuns até os cinquenta anos de idade. A partir de então, a hipertrofia de próstata, com consequente obstrução ao fluxo urinário, leva ao aumento da incidência de ITU. A Tabela 1 sumariza os grupos de risco para desenvolverem ITU.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

As infecções de trato urinário desenvolvem-se em mulheres quando uropatógenos da flora fecal colonizam o introito vaginal.

TABELA 1 Grupos de risco para desenvolvimento de infecções de trato urinário

▪ Crianças menores de 5 anos de idade
▪ Gestantes
▪ Imunossuprimidos
▪ Usuários de sonda vesical ou instrumentação de trato genitourinário
▪ Lesão medular
▪ Pacientes com mais de 60 anos de idade
▪ *Diabetes mellitus*

Ao se discutir ITU, devem ser considerados fatores relacionados ao microrganismo e fatores relacionados ao hospedeiro.

Entre os fatores relacionados ao microrganismo estão a virulência e a resistência a antimicrobianos. O agente mais frequente causador de ITU é *Escherichia coli* (7595% dos casos), cujos fatores de virulência estão amplamente estudados. Considera-se de fonte intestinal, sendo o seu reservatório a colonização colônica. Outros uropatógenos são *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus* spp. e outros bacilos Gram-negativos, como *Klebsiella*, *Proteus* e *Enterobacter*, que têm outros mecanismos de adesão epitelial.

Os fatores mais importantes relacionados ao hospedeiro são: idade, fatores comportamentais, diabete melito (DM), lesão espinhal, cateterização vesical e gravidez.

Na população geriátrica, a apresentação clínica da ITU é frequentemente atípica. Há uma alta prevalência de bacteriúria assintomática e, por isso, uma urocultura positiva não necessariamente requer tratamento. O risco de ITU está associado à dificuldade de controle urinário (incontinência em mulheres e prostatismo em homens). O uso de cateteres urinários e as alterações anatômicas ou funcionais do trato urinário também são fatores de risco. A ITU aumenta a prevalência de incontinência urinária em mulheres mais idosas e aumenta significativamente o risco de morte. A bacteriúria assintomática é comum e geralmente benigna, afetando até 50% das mulheres e 30% dos homens em instituições, e a sua frequência aumenta com a idade e comorbidades. Entre idosos, *E. coli* representa menos de 50% dos agentes de ITU e infecções polimicrobianas são frequentes.

Os fatores comportamentais associados com ITU são: atividade sexual (mulheres com ITU são mais sexualmente ativas) e uso de espermicidas (que aumentam a colonização por *E. coli*). Não há aumento de risco de ITU associado aos hábitos de micção ou higiene íntima. Há ainda diferenças anatômicas que predispõem a ITU, como uma menor distância entre a uretra e o ânus.

Bacteriúria assintomática e ITU sintomática são mais frequentes em diabéticos do que entre não diabéticos. A presença de DM leva a um maior risco de complicações, incluindo apresentações raras de ITU, como cistite e pielonefrite enfisematosas, abscesso, necrose papilar e pielonefrite xantogranulomatosa. Vários fatores em DM têm sido propostos como de risco: controle glicêmico ruim, duração da doença, microangiopatia diabética, disfunção leucocitária secundária a hiperglicemia e vaginite de repetição. Além disso, parece haver uma maior prevalência de alterações anatômicas e funcionais do trato urinário entre pacientes com DM. Embora o agente etiológico mais comum seja *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Acinetobacter* spp., estreptococos do grupo B e *Candida* spp. são causas de ITU em pacientes com DM.

Em pacientes com lesão espinhal ou cateteres, ITU é muito frequente e está relacionada a morbidade e mortalidade importantes. Fatores que aumentam a suscetibilidade são hiperdistensão da bexiga, dificuldade de micção e litíase urinária. Quando sonda vesical de demora é utilizada, a incidência de bacteriúria é de 5% ao dia; o uso de sonda de alívio intermitente é associado com risco menor de infecção. Além disso, os cateteres vesicais são um risco importante para infecção nosocomial, principalmente em unidades de terapia intensiva (UTI), e com microbiologia diferente das infecções adquiridas ambulatorialmente, ocorrendo com frequência infecções por *Pseudomonas* e *Morganella morganii*. Nesses pacientes, muitas vezes a única manifestação é o quadro febril sem outras manifestações localizatórias. As infecções por cândida também são associadas com cateter e a retirada do cateter vesical resolve a infecção em 40% dos casos, embora a troca da sonda vesical resolva a infecção em menos de 20% dos pacientes. Muitas vezes é difícil diferenciar quadros de ITU de colonização em pacientes em uso de cateter vesical. Deve-se considerar que piúria tem menor correlação com a presença de ITU nesses pacientes.

Aproximadamente 4% a 10% das grávidas têm bacteriúria assintomática e 1% a 4% desenvolvem cistite aguda. Pielonefrite aguda afeta 1% a 2% das

grávidas no final do segundo e início do terceiro trimestres. As implicações de ITU durante a gravidez são: aumento do risco de pielonefrite, parto prematuro e mortalidade fetal. O tratamento da bacteriúria assintomática em gestantes evita uma cistite ou pielonefrite a cada sete tratamentos e está indicado de rotina. É possível que, em grávidas, a pielonefrite se manifeste apenas com sintomas de trato urinário baixo.

ACHADOS CLÍNICOS

As manifestações clínicas das ITU incluem disúria, polaciúria e sensação de urgência urinária.

Bacteriúria assintomática

Como já discutido, trata-se de um diagnóstico microbiológico. Afeta cerca de 10% das grávidas e é mais comum entre pessoas com DM, idosos e mulheres. A atividade sexual influencia a sua presença. Também afeta, com alta frequência, idosos institucionalizados (até 55% das mulheres e 31% dos homens). Geralmente não deve ser tratada, exceto em grupos específicos de pacientes.

Cistite

É muito frequente entre mulheres sexualmente ativas, e mais de 50% das mulheres terão pelo menos uma ITU durante a sua vida. Foi demonstrado que mulheres levam até cinco dias com sintomas como disúria e polaciúria para procurar ajuda médica. Em mulheres idosas, os sintomas são menos frequentes.

Disúria (dor ou dificuldade à micção) é causada por cistite, porém pode ser um sintoma de uretrite (causada por *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* ou vírus *Herpes simplex*) ou vaginite (por *Candida* spp. ou *Trichomonas vaginalis*). Normalmente na ITU é associada com polaciúria, sensação de urgência urinária e dor suprapúbica. Os sintomas da cistite são geralmente agudos e múltiplos, enquanto na uretrite são graduais e leves. Pacientes com corrimento vaginal têm maior chance de ter uretrite ou vaginite.

Piúria ocorre na cistite e na uretrite, mas é rara na vaginite. Hematúria ocorre em 25% dos pacientes com cistite e costuma ocorrer no final do jato urinário, e resolve-se com o tratamento da infecção, mas é rara nas duas outras afecções.

Fatores que sugerem cistite são: história de cistite prévia, atividade sexual recente e uso recente de espermicida, urgência miccional e polaciúria.

Dispauremia, corrimento vaginal, odor alterado, disúria sem polaciúria e urgência urinária sugerem vaginite. O exame físico pouco revela na cistite, mas é necessário um exame ginecológico para avaliar pacientes com corrimento vaginal. O exame de urina (urina tipo 1 ou sedimento urinário) pode ser utilizado para confirmar piúria ou a presença de bactérias. Ausência de leucocitúria torna improvável o diagnóstico de cistite.

A urocultura geralmente não é necessária nos casos de cistite, mas deve ser realizada com antibiograma em casos de suspeita de pielonefrite.

Pielonefrite

Febre, sinal de Giordano, dor costovertebral, náuseas e vômitos são sugestivos de pielonefrite. A grande maioria dos pacientes apresenta sintomas de cistite, como disúria e polaciúria.

A pielonefrite pode, no entanto, ser oligossintomática, principalmente em certos grupos, como gestantes. Assim, considera-se difícil o diagnóstico clínico de pielonefrite. Na suspeita, devem ser realizados exame de urina (urina tipo 1 ou sedimento urinário) e urocultura com antibiograma.

EXAMES COMPLEMENTARES

Em pacientes com infecção de trato urinário não complicada, definida pela presença de sintomas como polaciúria, disúria, dor suprapúbica e urgência urinária em mulheres sem alteração estrutural de trato urinário, o diagnóstico é baseado na história clínica, e exames complementares geralmente não estão indicados. A Tabela 2 sumariza as indicações de urocultura em pacientes com cistite.

Em todos os outros pacientes é necessária a confirmação diagnóstica com exames laboratoriais. ITU em homens são consideradas infecções complicadas, pois frequentemente são associadas a anormalidades estruturais de trato urinário.

A presença de piúria é praticamente universal, seja em pacientes com cistite, seja com pielonefrite. Ausência de piúria sugere fortemente diagnóstico alternativo não infeccioso. O melhor método para determinar piúria é a análise do jato médio da urina por hemocímetro com contagem maior que 10 leucócitos/mL. Pode ainda estar presente em cerca de 30%35% dos pacientes com bacteriúria assintomática; independentemente desse achado, esses pacientes continuam não tendo indicação de tratamento, exceto em subgrupos específicos. A detecção

de nitritos na urina representa evidência de crescimento bacteriano, apresentando boa sensibilidade e especificidade diagnóstica para pacientes com grandes contagens de bactérias em urocultura, mas com acurácia inadequada.

O exame definitivo para o diagnóstico de ITU é a urocultura, que deve ser colhida antes da introdução de antibióticos. Considera-se que o melhor espécime para urocultura seja a urina de jato médio após higiene íntima. Faz-se cultura quantitativa e considera-se positiva uma contagem maior ou igual a 10^5 unidades formadoras de colônias por mL (ufc/mL). Em mulheres com sintomas fortemente sugestivos, pode-se considerar contagens menores, a partir de 10^2 ufc/mL. Em homens com suspeita de prostatite aguda, a cultura de secreção prostática é necessária.

Deve ser suspeitada a presença de complicações, como o abscesso perinefrético, em todos os pacientes em que a febre não ceder após 72 horas de antibioticoterapia, e exames de imagem devem ser realizados nessa situação. Os seguintes achados nesses exames são sugestivos da complicação:

- Ultrassonografia: demonstra cavidade no parênquima renal com paredes espessadas e conteúdo líquido.
- Tomografia: os achados são dependentes da evolução. Em estágios iniciais, aparecem lesões do tipo massa e hipodensas, que evoluem após com liquefação. Tipicamente encontra-se rim hiperdenso com contraste circundando uma cavidade de abscesso.

TABELA 2 Indicações de urocultura em pacientes com cistite

▪ Febre
▪ Sintomas com duração maior do que 7 dias
▪ Sintomas sugestivos de vaginite
▪ Dor abdominal, náuseas e vômitos
▪ Hematúria franca em pacientes com mais de 50 anos de idade
▪ Imunossupressão
▪ *Diabetes mellitus*
▪ Gestação
▪ Alterações urológicas ou doença renal crônica
▪ Cálculos renais recentes ou atuais
▪ Internação hospitalar nas últimas 2 semanas
▪ Tratamento de ITU nas últimas 2 semanas
▪ ITU sintomática recente

ITU: infecção de trato urinário.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial das ITU inclui vaginites e uretrites, conforme já discutido em seção anterior do capítulo.

A cistite intersticial é um diagnóstico diferencial que deve ser lembrado principalmente em idosos.

A pielonefrite aguda, por sua vez, deve ser diferenciada da pielonefrite crônica, que é uma causa comum de doença tubulointersticial por infecções recorrentes, como as que ocorrem em pacientes com obstrução renal por cálculos ou refluxo vesicoureteral.

Outros diagnósticos diferenciais são as causas de piúria estéril, quando ocorre leucocitúria sem crescimento bacteriano. Múltiplas condições, como diverticulites e apendicites, podem cursar com esse achado.

TRATAMENTO

Bacteriúria assintomática

Em geral não deve ser tratada, exceto em situações específicas. A Tabela 3 resume as principais indicações de tratamento da bacteriúria assintomática.

Existe grande discussão na literatura sobre o tratamento dessa situação em diabéticos, pois poderiam ter maiores chances de evolução desfavorável e piora do controle metabólico. Estudos nessa população não demonstraram benefício no tratamento.

Cistite na mulher

A terapia com dose única de antibiótico foi estudada e sempre apresentou resultado inferior ao tratamento-padrão com três dias de antibioticoterapia, com taxas inaceitáveis de recorrência; portanto, não pode ser recomendada como tratamento. Deve-se iniciar tratamento empírico oral com:

- Nitrofurantoína 100 mg 12/12 horas (usar por 5 dias); ou
- Sulfametoxazol-trimetropim (SMX-TMP) 160-800 mg (por 3 dias); ou
- Fosfomicina 3 g em dose única (eficácia menor, evitar se possibilidade de pielonefrite).

TABELA 3 Pacientes com bacteriúria assintomática com indicação de tratamento

▪ Gestantes
▪ Neutropênicos
▪ Pacientes com transplante de órgãos sólidos
▪ Pré-operatório de cirurgias urológicas
▪ Pré-operatório de colocação de próteses

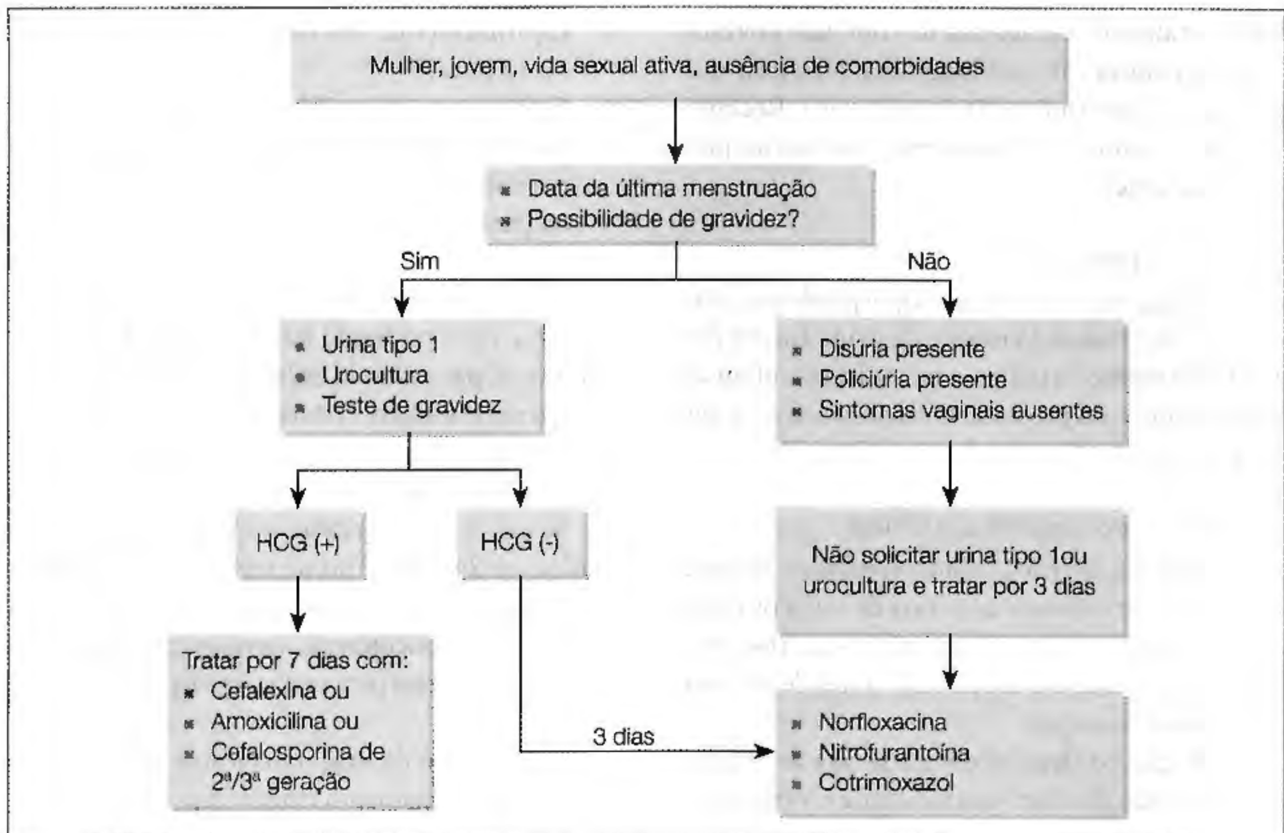


FIGURA 1 Infecção urinária.

A escolha inicial do antibiótico é dependente da resistência esperada ao SMX-TMP na região. Se menor do que 20%, essa medicação pode ser utilizada como agente de escolha. A Tabela 4 cita outras opções para o tratamento de cistite. A eficácia dos regimes com três dias de antibioticoterapia é superior a 90%. Se houver resolução dos sintomas, não é necessário o acompanhamento clínico ou laboratorial.

Caso não haja melhora dos sintomas, devem ser realizados exame de urina (urina I ou sedimento urinário) e urocultura com antibiograma, orientando o tratamento com base nos seus resultados. É importante lembrar ainda dos diagnósticos diferenciais de cistite (vaginite e uretrite).

Cistite em gestantes

Devem ser colhidos exames de urina (urina tipo 1 ou sedimento urinário e urocultura) e iniciado o tratamento empírico com cefadroxil, cefalexina ou amoxicilina. O tratamento deve durar sete dias e

TABELA 4 Opções para tratamento da cistite

Medicação	Posologia	Indicação
Nitrofurantoína	100 mg 6/6 horas (5 dias)	Primeira escolha junto com SMX-TMP
Sulfametoxazol-trimetropim (SMX-TMP)	160-800 mg 12/12 horas (3 dias)	Se resistência regional menor que 20%, se torna a droga de escolha
Fosfomicina	3 g em dose única	Evitar se risco de pielonefrite
Norfloxacina	400 mg 12/12 horas (3 dias)	Excelente resposta, mas, devido a eventos adversos, droga de segunda escolha
Ácido nalidíxico	500 mg 6/6 horas (3 dias)	Opção a norfloxacina como quinolona
Cefadroxil	250 mg 6/6 horas (3-7 dias)	Drogas de segunda linha, opção para alérgicos a quinolonas
Amoxacilina/clavulonato	500/125 mg 12/12 horas (3-7 dias)	Droga de segunda linha, opção para alérgicos a quinolonas. A amoxacilina isolada não deve ser usada para tratamento de ITU

ITU: infecção do trato urinário.

pode ser alterado, se necessário, com base no resultado da cultura e do antibiograma. Não usar quinolonas (contraindicadas na gestação). Recentemente, a fosfomicina se tornou uma opção para essas pacientes.

Cistite no homem

Geralmente está associada à hiperplasia prostática. Deve ser realizado exame de urina (urina tipo 1 ou sedimento urinário e urocultura), além do exame clínico da próstata. O tratamento deve durar sete dias.

Cistite em condições especiais

Pacientes com diabetes, imunossupressão, internação hospitalar recente ou história de cálculos renais devem realizar exames de urina (urina tipo 1 ou sedimento urinário e urocultura) antes de iniciar o tratamento empírico.

A duração do tratamento em geral é de três dias e, ao seu final, deve ser realizada uma urocultura de controle.

Se não houver a resolução dos sintomas ou se houver história de alterações renais ou urológicas prévias, como rins policísticos ou alterações anatômicas, deverá ser realizada uma investigação mais ampla.

Na presença de sinais sistêmicos como febre, dor abdominal, náuseas ou vômitos, deve ser suspeitada pielonefrite, tratada por dez a quatorze dias (eventualmente até 28 dias).

Em pacientes idosos, tende-se a ser conservador e evitar tratar casos sem sintomas. Em mulheres idosas, sem comorbidades e com ausência de achados de pielonefrite, a medicação de escolha é ciprofloxacina por três dias (250 mg VO 12/12 h).

Em homens ou mulheres com comorbidades, pela dificuldade de diagnóstico de pielonefrite nessa população, costumam ser realizados tratamentos mais longos: sete a dez dias para mulheres, e 14 a 28 dias (quando se considera prostatite) para homens.

Pielonefrite aguda não complicada

Deve ser realizado exame de urina (urina tipo 1 ou sedimento urinário e urocultura com antibiograma). O tratamento inicial deve ser empírico oral ou parenteral, com indicação de internação hospitalar de acordo com o estado geral do paciente. As opções são:

- Ciprofloxacina: 400 mg IV ou 500 mg VO de 12/12 horas.
- Cefriaxone: 1 a 2 g IM/IV, 1 x/dia.
- Aminoglicosídeo via intramuscular ou endovenosa em dose única diária: amicacina 15 mg/kg ou gentamicina 5 mg/kg.

A duração total do tratamento será de sete a quatorze dias, podendo haver a passagem da via parenteral para a oral conforme haja melhora do quadro geral e alta hospitalar. Estudos recentes sugerem não haver benefício adicional com o tratamento por mais de 7 dias.

Se não houver melhora importante do quadro clínico em 24 a 48 horas de tratamento ou houver persistência de febre por mais de cinco dias após o início da antibioticoterapia, deve-se considerar avaliação com imagem para verificar se há complicações ou abscessos.

A indicação de hospitalização é em geral dependente do julgamento clínico, mas a maioria dos pacientes pode ser tratada ambulatorialmente, com ou sem dose inicial de antibioticoterapia endovenosa intra-hospitalar.

Infecções em pacientes com sonda vesical

Os cateteres devem ser trocados e a persistência de bacteriúria 48 horas após retirada de cateter vesical é indicação de tratamento. Porém, pacientes criticamente doentes com diagnóstico presuntivo de ITU devem receber tratamento antibiótico imediato. A terapia antibiótica deve ter duração de dez a quatorze dias e a escolha do antibiótico depende dos resultados de culturas.

Em pacientes em que Gram não apresente cocos Gram-positivos (etiologia provável de infecção por enterococos ou estafilococos coagulase-negativos), o agente de escolha é cefalosporina de terceira geração, como cefriaxone 2 g/dia, ou fluorquinolonas, como ciprofloxacina 400 mg EV a cada doze horas.

Se infecção por *Pseudomonas* for suspeitada, indica-se ceftazidima 2 g a cada oito horas, e pode-se considerar o uso de aminoglicosídeos.

Em infecções por enterococos, ampicilina, vancomicina e eventualmente aminoglicosídeos são agentes de escolha; já em pacientes com estafilococos coagulase-negativos o uso é preferencialmente de vancomicina 1 g 12/12 h.

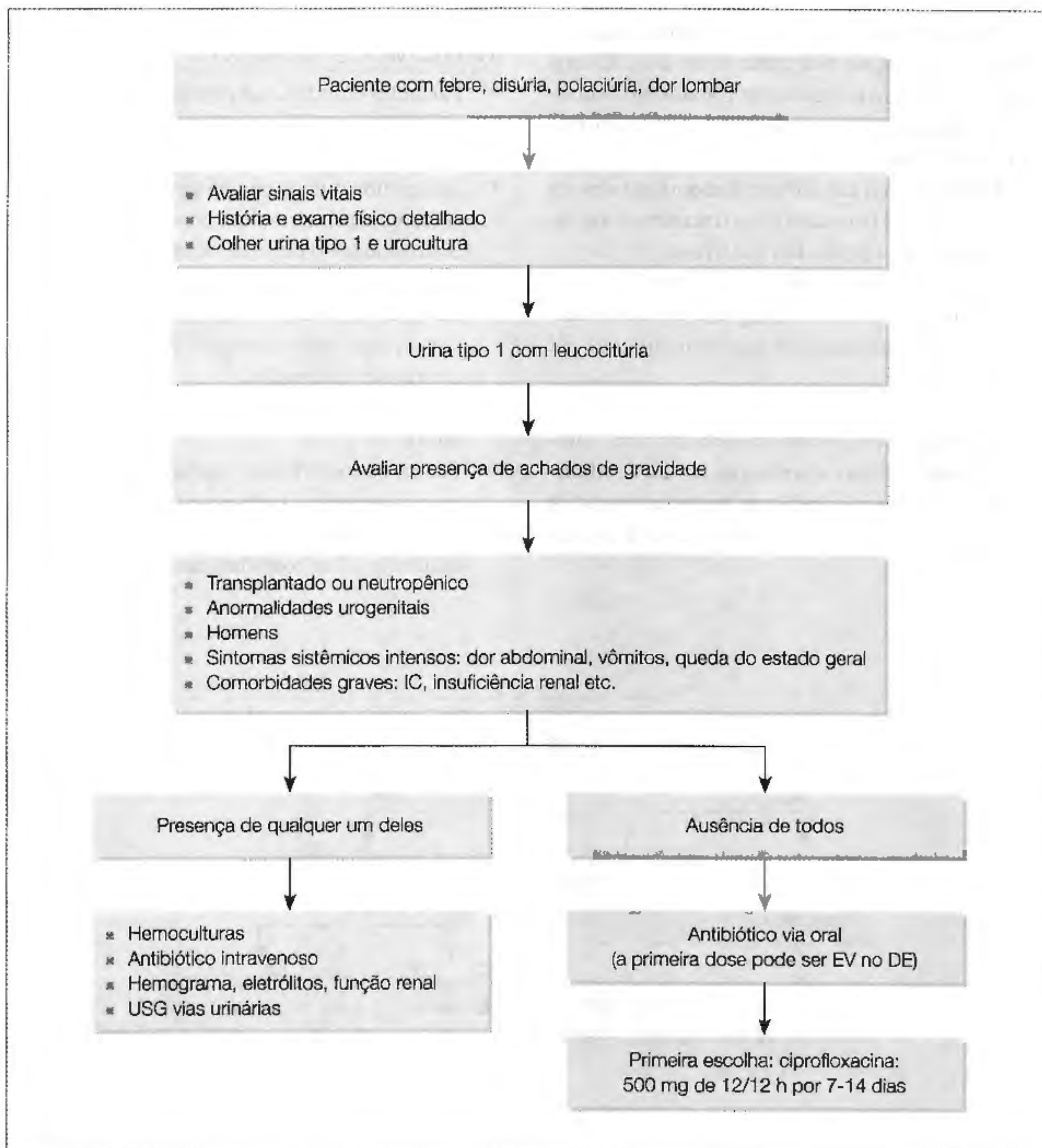


FIGURA 2 Infecção urinária.

Infecções por cândida

O objetivo do tratamento é erradicar sinais e sintomas associados com infecção urinária parenquimatosa. Esse tratamento pode diminuir o risco de infecção ascendente ou disseminada. Os fatores de risco mais comuns para candidúria são aumento da idade, sexo feminino, uso de antibiótico, aparelhos urinários de drenagem, procedimentos cirúrgicos anteriores e *diabetes mellitus*.

Pacientes sem sintomas clínicos, sem piúria e urocultura com mais de 10.000 UFC/mL não devem ser tratados, exceto se neutropênicos, transplantados, em pré-operatório de cirurgia urológica e com muito baixo peso. Nesse caso, se paciente está com sonda vesical, esta deve ser trocada e a urocultura deve ser repetida em 48 horas; se novamente apresentar urocultura com mais de 10.000 UFC/mL, deve ser indicado o tratamento. Os pacientes com candidúria sempre devem ser investigados em relação à possibilidade de obstrução urinária com ultrassonografia ou outro exame de imagem.

Entre pacientes que apresentem piúria, mas sem sintomas clínicos, deve-se tratar os de risco. Outros pacientes não têm indicação de tratamento, embora possa ser discutido em pacientes com leucocitúria muito importante.

Pacientes com candidúria sintomática devem ter sonda vesical trocada e ter o tratamento iniciado. As seguintes opções são possíveis:

- Fluconazol 200 a 400 mg ao dia por 7-14 dias.
- Anfotericina B 0,3 mg/kg/dia em dose única (alguns autores recomendam curso de até sete dias).

A irrigação vesical com anfotericina B na maioria dos casos melhora transitoriamente a candidúria, mas não deve ser indicada rotineiramente. A flucitosina é uma alternativa, embora de menor eficácia.

INDICAÇÕES DE INTERNAÇÃO, TERAPIA INTENSIVA E SEGUIMENTO

- Pacientes com ITU não complicada, incluindo pielonefrite, não necessitam de internação hospitalar.
- Sugerimos que os pacientes com pielonefrite recebam a primeira dose de antibiótico por via endovenosa no departamento de emergência.
- Pacientes com quadro séptico, incapazes de tomada de medicação por questões clinicas ou sociais e pacientes com pielonefrite obstrutiva devem ser internados.
- Pacientes com choque séptico devem ser internados em UTI.
- Pacientes com ITU de repetição devem ser seguidos ambulatorialmente e modalidades de terapia preventiva, como antibioticoterapia profilática, podem consideradas.

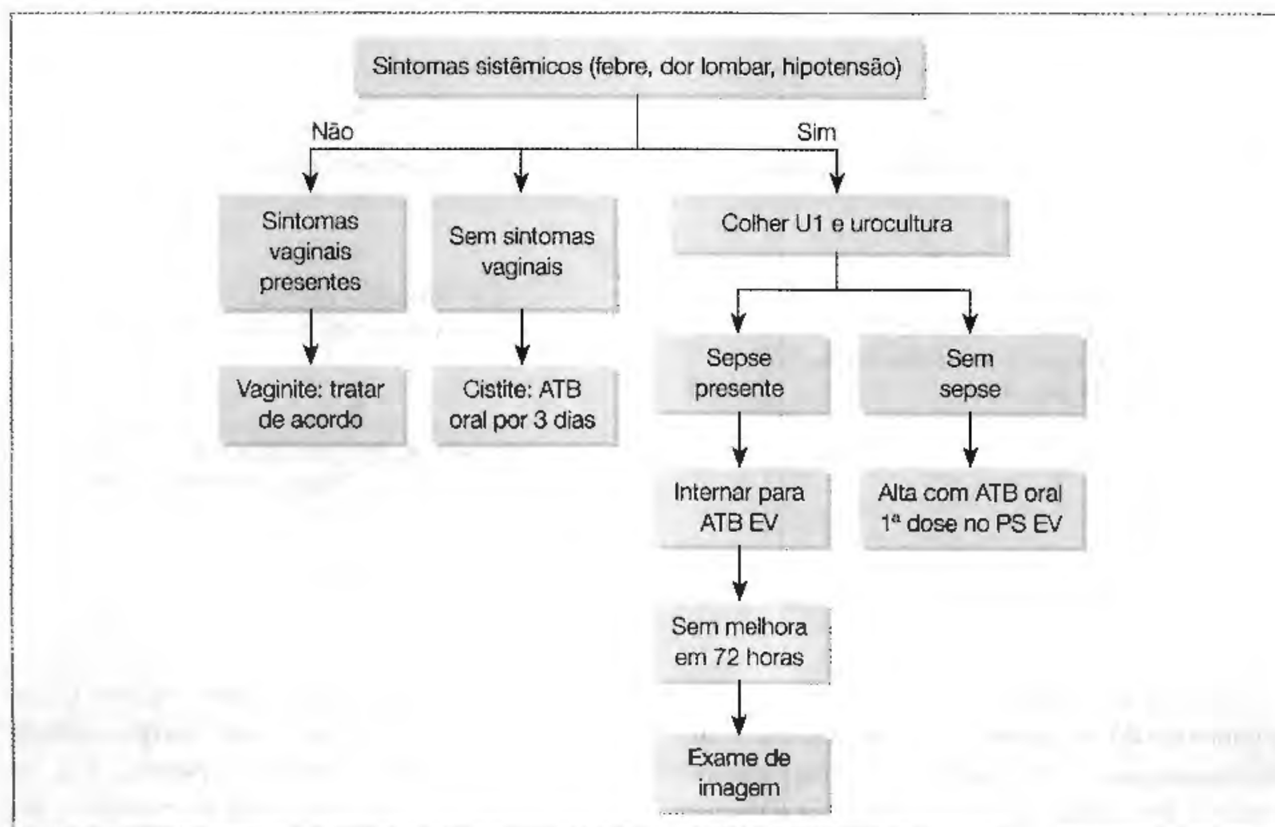


FIGURA 3 Infecção do trato urinário.
ATB: antibioticoterapia; PS: pronto-socorro; U1: urina 1.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Askew K. Urinary tract infections and hematuria. In: Tintinalli JE (ed.). Tintinalli's emergency medicine. 8th ed. New York: McGraw Hill; 2015.
2. Fisher JF, Kavanagh K, Sobal JD, et al. Candida urinary tract Infection: pathogenesis. Clin Infect Dis. 2011;52(Suppl 6):S437.
3. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. Clin Infect Dis. 2011;52:e103.
4. Hooton TM, Gupta K. Acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 24 abr. 2018.
5. Hooton TM. Acute uncomplicated cystitis, pyelonefritis, and assymptomatic bacteriria in men. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 24 abr. 2018.
6. Hooton TM. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. N Engl J Med. 2012; 366:1028.
7. Kauffman CA. Diagnosis and management of fungal urinary tract infection. Infect Dis Clin N Am. 2014;28:61-74.
8. Mody L, Juthani-Mehta M. Urinary tract infections in older women: a clinical review. JAMA. 2014;311:844.
9. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. Clin Infect Dis. 2005;40:643.
10. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009;48:503.
11. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. Clin Infect Dis. 2004;38:161.
12. Sandberg T, Skoog G, Hermansson AB, et al. Ciprofloxacin for 7 days versus 14 days in women with acute pyelonephritis: a randomised, open-label and double--blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. Lancet. 2012;380:484.
13. Sobel JD, Vazquez J. Candidiasis in intensive care unity. Seminars in Resp and Crit Care Med. 2003;24(1):99-111.

58

Dengue

Rodrigo Antonio Brandão Neto

Pontos importantes

- A dengue tem grande variedade de manifestações clínicas, com os pacientes podendo estar assintomáticos, com doença febril leve ou até com síndrome hemorrágica com choque e grave risco de morte.
- A dengue clássica caracteriza-se pelo início súbito de febre alta, mialgia, dor retro-ocular, astenia, náuseas e vômitos, que surgem após um período de incubação que varia de 3 a 10 dias.
- Leucopenia é uma manifestação precoce e comum, porém pouco específica para o diagnóstico de dengue.
- As sorologias devem ser colhidas a partir do sexto dia das manifestações. Isolamento viral e PCR podem ser realizados antes.
- A dengue hemorrágica é caracterizada por quatro manifestações: febre, plaquetopenia, hemoconcentração e tendência hemorrágica.
- Pacientes com aumento de hematócrito maior que 10% ou plaquetas menores que 100.000 céls./mm^3 apresentam indicação de internação.
- Os salicilatos devem ser evitados em pacientes com dengue.
- Pacientes com hipotensão e hemorragia devem receber hidratação parenteral vigorosa.
- Se houver choque refratário ou o hematócrito continuar aumentando, administração de coloide está indicada.

INTRODUÇÃO

A dengue é a doença mais comum transmitida por mosquitos no Brasil, além de ocorrerem mais de 50 milhões de casos anuais em todo o mundo.

A doença é transmitida por um Arbovírus do gênero *Flavivirus* e da família *Flaviviridae*. Existem quatro sorotipos: DEN-1, DEN-2, DEN-3, DEN- 4, sendo o mais frequente no Brasil o sorotipo 1, embora casos dos tipos 2 e 3 também ocorram com frequência. Esses sorotipos possuem semelhanças estruturais que resultam em reações sorológicas cruzadas que provocam imunidade temporária e parcial a outros sorotipos; entretanto, a infecção por um sorotipo confere imunidade por toda a vida a esse sorotipo. Alguns pacientes são infectados durante a vida por 3 ou 4 dos sorotipos. A dengue tem grande variedade de manifestações clínicas, com os pacientes podendo estar assiotomáticos, com doença febril leve ou até com síndrome hemorrágica com choque e grave risco de morte.

A transmissão da doença ocorre através da picada da fêmea do mosquito *Aedes* sp., sendo que, nas Américas, o *Aedes aegypti* é a espécie mais importante. O mosquito tem hábitos diurnos, é urbano e intensamente antropofílico, alimentando-se quase que exclusivamente no ser humano, sendo que o homem é o único reservatório a participar do ciclo da doença. Assim, torna-se infectante em aproximadamente 5 a 8 dias após picar uma pessoa com viremia, não existindo transmissão direta de pessoa a pessoa.

A febre da dengue pode acometer pessoas com qualquer idade. Entretanto, quadros graves são mais frequentes em crianças.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

O vírus da dengue é um RNA vírus que pode afetar diferentes tipos de células humanas e não humanas. Sua ligação com as células é mediada pela glicoproteína E do envelope viral, sendo que esta é crítica

para a infectividade. O vírus entra no hospedeiro após a picada do inseto e circula até atingir células-alvo, onde irá replicar, principalmente no sistema linfático. Após a fusão das membranas da célula e do vírus, o RNA do vírus entra no citoplasma das células afetadas, com translocação das proteínas virais e intensa replicação do vírus.

Após cerca de 5 a 6 dias ocorre viremia, que causa febre, calafrios, cefaleia e mialgias. Após cerca de 6 dias da infecção, ocorre produção de anticorpos do tipo IgM e posteriormente IgG, que bloqueiam a disseminação da infecção e o alastramento desta para outros tecidos.

A imunidade a esses vírus, entretanto, nem sempre resulta em benefício, com a resposta inflamatória secundária à imunidade podendo levar à destruição tecidual. A imunidade parcial prévia, como a que ocorre na infecção anterior por outro sorotipo, pode levar à reação de hipersensibilidade com formação de imunocomplexos e ativação da via do complemento. Além disso, infecções em que o anticorpo não apresenta neutralização total da ação viral podem aumentar a captação do vírus pelos macrófagos, com piora do quadro, predispondo a fenômenos hemorrágicos.

Nos pacientes com quadro de dengue hemorrágica ocorre aumento da permeabilidade capilar devido à disfunção endotelial, com hemoconcentração e choque ocorrendo como consequência.

A doença ainda é associada à supressão medular com aparecimento de leucopenia e plaquetopenia. A leucopenia, em particular, ocorre precocemente na síndrome.

QUADRO CLÍNICO

Após a infecção pelo vírus da dengue pode ocorrer soroconversão assintomática ou manifestações clínicas de espectro variado. Estudos experimentais sugerem que a grande maioria das infecções pelo vírus da dengue é sintomática, exceto em crianças com menos de 15 anos de idade, em que estudos epidemiológicos demonstram que a infecção é frequentemente pouco sintomática ou assintomática. Outros estudos sugerem que existe grande número de infecções oligo ou assintomáticas.

A dengue clássica caracteriza-se pelo início súbito de febre alta, que costuma ser o primeiro sintoma, mialgia, cefaleia, dor retro-ocular, astenia, náuseas, vômitos, que surgem após um período de incubação que varia de 3 a 10 dias. A dor que esses pacientes apresentam costuma ser intensa e a doença também é denominada "febre quebra-osso", com duração do quadro febril usualmente de 5 a 7 dias.

Cerca de 5-6% dos pacientes apresentam quadro bifásico com retorno da febre com duração de 1 a 2 dias.

Diarreia ocorre em 30% dos pacientes e náuseas e vômitos, em cerca de 50% dos casos. Icterícia pode ocorrer, mas é relativamente infrequente, assim como a hepatomegalia dolorosa.

Sintomas respiratórios como tosse e coriza ocorrem em até 30% dos pacientes. Já a linfonodomegalia é comum.

O exantema aparece em aproximadamente 50% dos pacientes. Pode haver *rash* facial coincidente com início da febre, com duração de 1 a 2 dias. Também pode surgir *rash* entre o segundo e o sexto dias de doença, que se inicia no tronco e se espalha para a face e as extremidades. Este varia de escarlatiniforme a maculopapular e dura de 2 a 3 dias. Finalmente, no final da fase febril, pode surgir *rash* petequial, acompanhado de intenso prurido e descamação.

Os pacientes, mesmo após o final da febre, podem apresentar quadro de dores e mialgias, com fadiga e prostração importantes. Crianças costumam apresentar febre mais alta, mas em geral são menos sintomáticas.

Na dengue clássica podem ainda ocorrer manifestações hemorrágicas, como epistaxe, gengivorragia, petéquias e prova do laço positiva. Os sintomas duram de 3 a 7 dias, mas a fase de convalescença pode durar semanas.

A dengue hemorrágica caracteriza-se pelo aumento da permeabilidade vascular, sem lesão endotelial, com extravasamento de plasma para o interstício. Ocorrem, então, hemoconcentração e plaquetopenia.

A presença de sangramento espontâneo e a evolução para a síndrome do choque da dengue podem ou não ocorrer. Na dengue hemorrágica os sintomas iniciais são semelhantes aos da dengue clássica. Entretanto, 2 a 7 dias após o início do quadro pode ocorrer defervescência da febre, seguida pelo aparecimento de sinais de falência circulatória e manifestações hemorrágicas, que afetam principalmente a pele (58% dos casos) e o nariz. Um sinal inicial da forma hemorrágica é a queda da pressão de pulso para valores de 20 mmHg ou menores. O choque em geral é de curta duração e pode levar ao óbito em 12 a 24 horas ou à recuperação rápida após terapia apro-

priada. A persistência do choque leva a acidose metabólica e CIVD, deflagrando quadros hemorrágicos, principalmente no trato gastrointestinal.

Ao atender um paciente com suspeita de dengue, deve-se atentar aos sinais de alerta, que podem indicar uma provável evolução para síndrome do choque da dengue (Tabela 1).

A classificação em grupos (de gravidade) é muito útil na prática e é descrita na Tabela 2. Da mesma forma, os critérios diagnósticos e a classificação da dengue hemorrágica são descritos na Tabela 3.

Na fase de recuperação, adultos podem permanecer por semanas com fadiga. A Tabela 4 cita os principais fatores de risco para desenvolver dengue hemorrágica.

A OMS divide a dengue em três classificações, que são febre indiferenciada, dengue clássica e febre hemorrágica da dengue. A OMS ainda tem critérios para classificar a dengue como grave. Esses critérios são especificados na Tabela 5.

TABELA 1 Sinais de alarme na dengue

■ Dor abdominal intensa e contínua
■ Vômitos persistentes
■ Hepatomegalia dolorosa
■ Derrames cavitários
■ Sangramentos importantes
■ Hipotensão arterial
■ Hipotensão postural
■ Diminuição da diurese
■ Letargia/agitação
■ Pulso rápido e fraco
■ Extremidades frias/cianose
■ Lipotimia
■ Diminuição da temperatura corporal e sudorese profusa
■ Aumento repentino de hematócrito

TABELA 2 Classificação da dengue

Grupo A
■ Febre por até 7 dias, com pelo menos 2 sintomas inespecíficos (cefaleia, prostração, dor retro-orbitária, exantema, mialgia, artralgia)
■ Ausência de manifestações hemorrágicas e prova do laço negativa
■ Ausência de sinais de alerta
Grupo B
■ Febre por até 7 dias, com pelo menos 2 sintomas inespecíficos (cefaleia, prostração, dor retro-orbitária, exantema, mialgia, artralgia)
■ Manifestações hemorrágicas, incluindo prova do laço sem repercussão hemodinâmica
■ Ausência de sinais de alerta
Grupos C e D*
■ Febre por até 7 dias, com pelo menos 2 sintomas inespecíficos (cefaleia, prostração, dor retro-orbitária, exantema, mialgia, artralgia)
■ Presença de sinais de alerta e/ou choque
■ Manifestações hemorrágicas presentes ou ausentes

* Os pacientes do grupo D apresentam-se em choque franco e com hipotensão.

EXAMES COMPLEMENTARES

As alterações laboratoriais incluem leucopenia e neutropenia, que são frequentes devido à supressão medular secundária à dengue e ocorrem precocemente na evolução da doença.

Plaquetopenia e hemoconcentração, com aumento de 20% do hematócrito em relação aos níveis

TABELA 3 Definição e classificação da dengue hemorrágica

Definição de dengue hemorrágica	■ Febre por 2 a 7 dias ■ Tendência hemorrágica evidenciada por sangramento espontâneo ou prova do laço positiva ■ Plaquetopenia (< 100.000/mm³) ■ Aumento de permeabilidade vascular evidenciado por hemoconcentração (aumento de 20% no hematócrito em comparação com hematócrito de base), efusão pleural ou ascite
Classificação	
Grupo 1	Febre com sintomas inespecíficos e prova do laço positiva
Grupo 2	Sangramentos espontâneos, mas sem comprometimento hemodinâmico
Grupo 3	Sinais de insuficiência circulatória, como hipotensão postural, pele fria e pegajosa e taquicardia
Grupo 4	Choque franco com pronunciada hipotensão arterial

TABELA 4 Fatores de risco para desenvolver dengue hemorrágica

■ Idade menor que 25 anos	■ Cepa virulenta
■ Sexo feminino	■ Variantes HLA classe I
■ Obesidade	■ Variante gene fosfolipase 1
■ Dengue prévia	

TABELA 5 Critérios para definição de dengue grave

▪ Alteração da permeabilidade vascular evidenciada por hemoconcentração (aumento de 20% no hematócrito), efusões pleurais ou ascite
▪ Plaquetopenia menor que 100.000 céls./mm³
▪ Febre durando de 2 a 7 dias
▪ Tendência hemorrágica, evidenciada por prova do laço positiva ou sangramento espontâneo

basais, são manifestações indicativas de dengue grave, possivelmente com indicação de internação.

As transaminases podem estar aumentadas até 5 vezes o limite superior da normalidade; em raros casos, aumentos maiores podem ocorrer.

A albumina sérica pode diminuir, mas coagulograma com aumento do TP, TTPA ou TT ocorre em pacientes graves, evoluindo com disfunção hepatocítica ou coagulação intravascular disseminada.

Devem ainda ser solicitados ureia, creatinina, sódio e potássio, principalmente em pacientes que evoluem com choque, diarreia e hemorragias.

Os exames específicos incluem a sorologia; a sensibilidade e especificidade dos exames ELISA e MAC-ELISA são, respectivamente, 96 e 99%. A sorologia só apresenta resultados positivos após o quinto dia de doença.

A detecção do vírus por RT-PCR é uma técnica aprovada recentemente, mas pouco disponível ainda na maioria dos centros. A vantagem do método é a possibilidade da identificação do sorotipo.

O diagnóstico precoce pode ser realizado com a pesquisa do antígeno-NS1 que se mantém positivo até o quarto dia de sintomas. A sensibilidade do exame é baixa (50-75%), mas a especificidade é maior que 90%.

Os exames são indicados conforme a classificação da dengue em cada paciente específico, assim temos:

- Classe A:
  - Hematócrito e plaquetas:
    - Em pacientes com doença crônica prévia.
    - Idade > 65 anos.
    - Crianças menores que 1 ano.
  - Sorologia após o 6º dia de sintomas.
  - Alternativamente pode ser solicitado teste rápido com pesquisa de Ag NS-1, que é positivo de 1 dia antes dos sintomas ao quarto dia da apresentação. Entretanto, o exame é pouco disponível.
- Classe B:
  - Hematócrito e plaquetas em todos os casos.
  - Sorologia após o 6º dia de sintomas ou pesquisa de Ag NS-1.
- Classes C e D:
  - Hemograma (com plaquetas) e hematócrito de 6/6 horas.
  - Albumina sérica e transaminases também são obrigatórias.
  - Sorologia no 6º dia de sintomas ou pesquisa de Ag NS-1.
  - Tipagem sanguínea.
  - Raio X de tórax ou abdome se suspeita de derrames cavitários.

A Tabela 6 resume os achados de exames complementares em pacientes com dengue.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico de dengue deve ser considerado em qualquer paciente com quadro febril originário de áreas endêmicas, principalmente se em tempos de epidemia.

As manifestações de dengue clássica podem ser confundidas com rubéola, toxoplasmose, sarampo, infecções enterovirais, estreptococcias e outros quadros infecciosos, principalmente se *rash* associado.

Em pacientes com manifestações hemorrágicas devem ser considerados, entre os diagnósticos, leptospirose, malária, febre amarela, ricketsioses, febre tifoide e hepatites virais, entre outras doenças infecciosas.

Nos pacientes que apresentam plaquetopenia e choque, também meningococcemia e choque endotóxico por infecção bacteriana são possibilidades diagnósticas. Doenças causadoras de febres hemorrágicas, como Ebola e hantavirose, podem ser diagnóstico diferencial das formas hemorrágicas da dengue. A Tabela 7 sumariza os principais diagnósticos diferenciais da dengue.

TRATAMENTO

A dengue não tem tratamento específico.

Prescrevem-se sintomáticos como analgésicos e antieméticos nos pacientes do grupo A.

O uso de salicilatos é contraindicado na suspeita de dengue, por aumentar o risco de sangramento.

Antieméticos e medicações antipruriginosas podem ser prescritos, embora o prurido nestes pacientes, apesar de incômodo, seja autolimitado.

TABELA 6 Exames complementares na dengue

Exames inespecíficos		
	Dengue clássica	Dengue hemorrágica
Hemograma	Normalmente cursa com leucopenia e neutropenia. Entretanto, linfocitose com atipia linfocitária pode ocorrer. Plaquetopenia é observada	Trombocitopenia severa (abaixo de 100.000/mm³). Hemoconcentração, com Ht > 40% em mulheres e aumento do hematócrito em 45% em homens
Transaminases	Podem ocorrer aumentos discretos	Transaminases pouco aumentadas e diminuição da albumina sérica
Coagulograma		Aumento do TP, TTPA e TT
		Prova do laço: insufla-se o manguito até o ponto médio entre as pressões sistólica e diastólica e mantém-se insuflado por 5 minutos; marcar um círculo do tamanho de uma moeda e verificar se presença de múltiplas petéquias
Exames específicos		
Isolamento viral	Meio mais específico de diagnóstico; permite a identificação do sorotipo. Coletar até o quinto dia do início dos sintomas	
Reação em cadeia da polimerase (PCR)	Permite identificar o sorotipo	
Sorologias	Tornam-se reagentes no término das manifestações clínicas, em geral no sexto dia após o início dos sintomas. A detecção de IgM por anticorpos de captura (MAC-ELISA) é a mais utilizada. Ensaios imunoenzimáticos ou por hemaglutinação confirmam o diagnóstico	
Pesquisa de antígeno viral NS-1	Positiva até o quarto dia dos sintomas	

TABELA 7 Diagnósticos diferenciais da dengue

Diagnóstico	Características
Febre amarela	Arbovirose, endêmica na região Norte do país; causa quadro de icterícia importante com hemorragias e disfunção hepática
Malária	Cursa com episódios cíclicos de febre com hemólise e icterícia e quadro de calafrios. Em suas formas mais graves cursa com quadro de malária cerebral e disfunção renal
Chikungunya	Quadro similar ao da dengue, mas com quadro mais debilitante de dores, que cursam com tempo mais prolongado de sintomas. A Chikungunya não costuma cursar com choque e quadros de hemorragias como na dengue, e a doença ainda não se tornou endêmica no país
Leptospirose	Quadro inicial de febre e mialgias e uma segunda fase com icterícia, hemorragias, manifestações pulmonares e insuficiência renal. Antecedente epidemiológico de exposição a águas de enchentes
Ebola	Cursa com maior frequência com manifestações hemorrágicas, cursa também com diarreia e apresenta choque mais prolongado, com grande déficit de volume. Endêmico na África
Influenza	Quadro importante de mialgias e febre, cursa com sintomas respiratórios altos, podendo evoluir com pneumonie, não cursa com fenômenos hemorrágicos
Rubéola	Cursa com quadro de exantema e febre, sem manifestações hemorrágicas

Pode-se orientar hidratação oral principalmente se diarreia ou vômitos proeminentes estiverem associados.

Os pacientes com prova do laço positiva, mas sem sinais de alerta e plaquetas acima de 100.000 céls./mm³ e aumento de hematócrito menor que 10% do basal, podem ser manejados ambulatorialmente, a exemplo dos pacientes do grupo A, mas recomenda-se repetir os exames em 24-48 horas.

Os pacientes com aumento de hematócrito significativo ou com menos de 100.000 plaquetas/mm³ devem ser internados e mantidos em observação, com hidratação via oral ou parenteral se necessário. Em caso de melhora clínica

e laboratorial o paciente pode ser liberado em 24-48 horas.

Nas formas graves com hemorragia ou hipotensão, o paciente deve ser hospitalizado e receber hidratação vigorosa com Ringer lactato ou soro fisiológico 0,9%. Um estudo publicado em 2005 mostrou a segurança em particular da solução com Ringer lactato; por esse motivo, alguns autores consideram esta a solução cristaloide de escolha nestes pacientes. O estudo não comparou, entretanto, a solução com o soro fisiológico 0,9%. Recomenda-se uso de dose de 20 mL/kg em 20-30 minutos e repetir conforme reavaliação pelo menos 3 vezes; se necessário, drogas vasoativas devem ser utilizadas.

Se houver choque refratário ou o hematócrito continuar aumentando, administração de coloide está indicada e no caso o dextran 40 é a droga mais estudada para este fim.

O uso de plasma fresco congelado, plaquetas ou crioprecipitado pode ser necessário para o controle de manifestações hemorrágicas.

No início da monitorização em pacientes em choque, o hematócrito deve ser verificado a cada 2 horas e depois a cada 4-6 horas nas primeiras 12 horas de tratamento.

A dosagem de plaquetas deve ser realizada a cada 12 horas. Pacientes com suspeita de quadro hemorrágico significativo devem receber 5 mL/kg de concentrado de hemácias.

Em pacientes com disfunção hepática e alteração do tempo de protrombina, há indicação de vitamina K.

O reconhecimento dos sinais de alerta, associado ao diagnóstico precoce de dengue hemorrágica e à terapia de suporte adequada, leva à diminuição da mortalidade pela doença a menos de 1%.

COMPLICAÇÕES

Os pacientes com dengue podem apresentar manifestações hemorrágicas como as comentadas e choque.

Casos de alteração de função hepática, embora raros, são documentados durante a evolução da doença; também manifestações neurológicas com encefalopatia e letargia são descritos, assim como casos de neuropatias periféricas e até mesmo mielite transversa secundária ao vírus da dengue.

PREVENÇÃO

Doença de notificação compulsória, a dengue é hoje um grande problema de saúde pública no Brasil. O principal meio de controle é o combate às formas larvárias do mosquito, já que não há vacinas e os inseticidas são pouco eficazes. Entretanto, isso só pode ser alcançado pela conscientização da população, que deve reduzir ao máximo as condições para oviposição da fêmea.

INDICAÇÕES DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR, NECESSIDADE DE TERAPIA INTENSIVA E SEGUIMENTO

São consideradas indicações de internação:

- PA < 90/60 mmHg.
- Hematócrito > 50%.
- Plaquetas < 50.000 céls./mm^3.
- Sangramento maior que petéquias.

Os pacientes do grupo D idealmente devem ser monitorizados em leitos de terapia intensiva e reavaliados a cada 15-20 minutos; em geral, o tempo de internação em UTI é de 24-48 horas, a não ser que outras complicações ocorram.

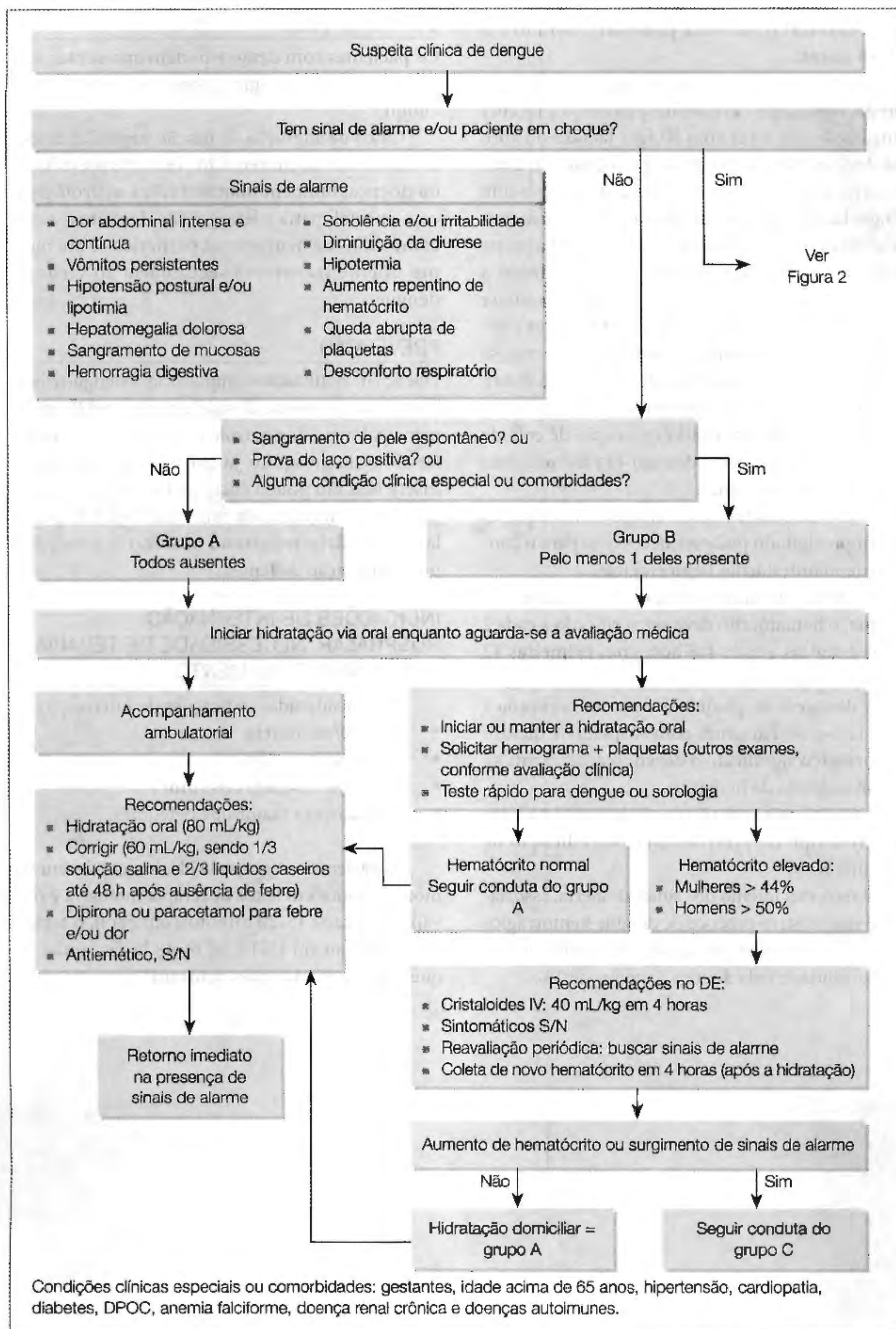


FIGURA 1 Classificação de risco e manejo do paciente com suspeita de dengue.

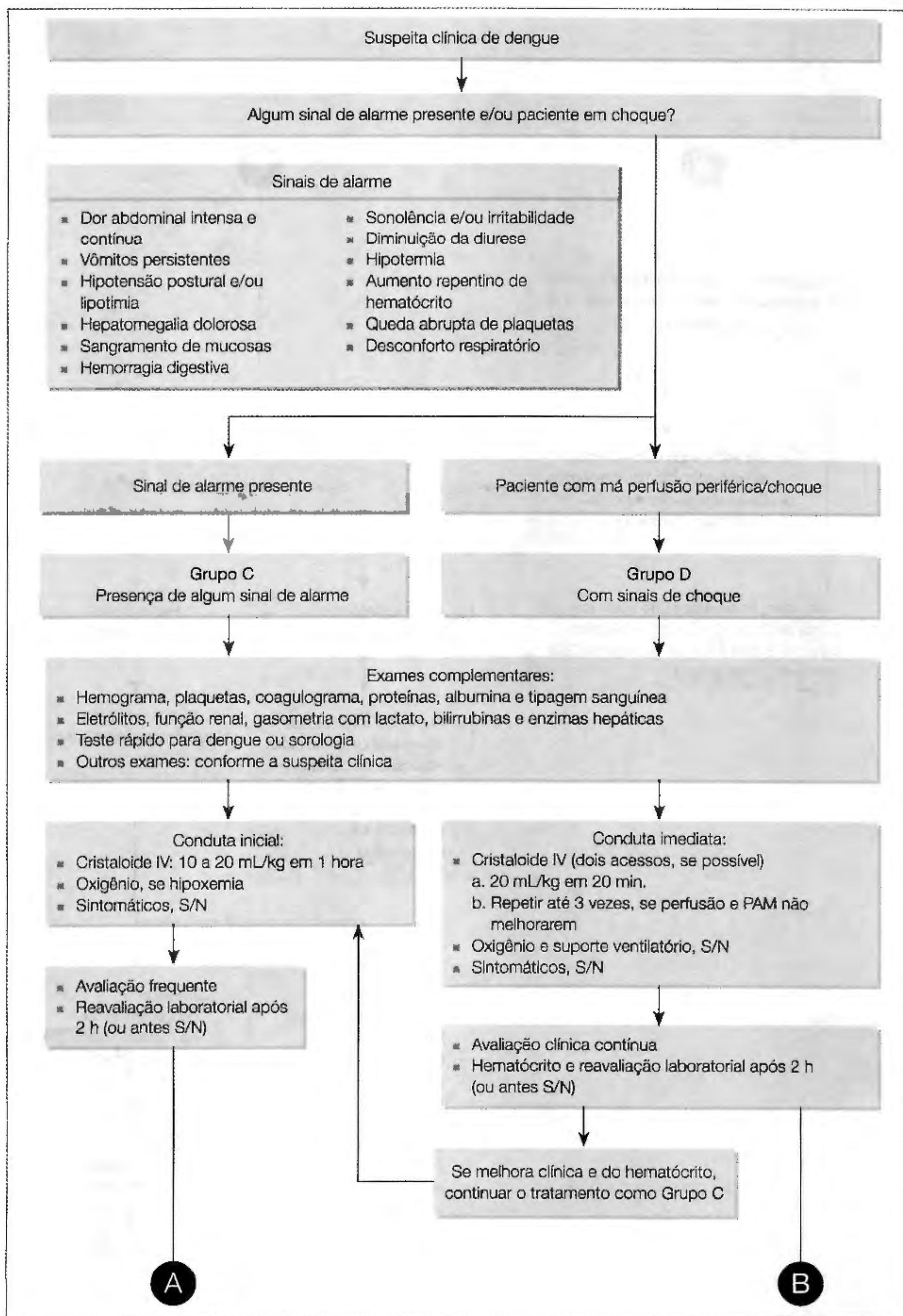


FIGURA 2 Manejo do paciente com sinais de alarme e/ou choque.

(continua)

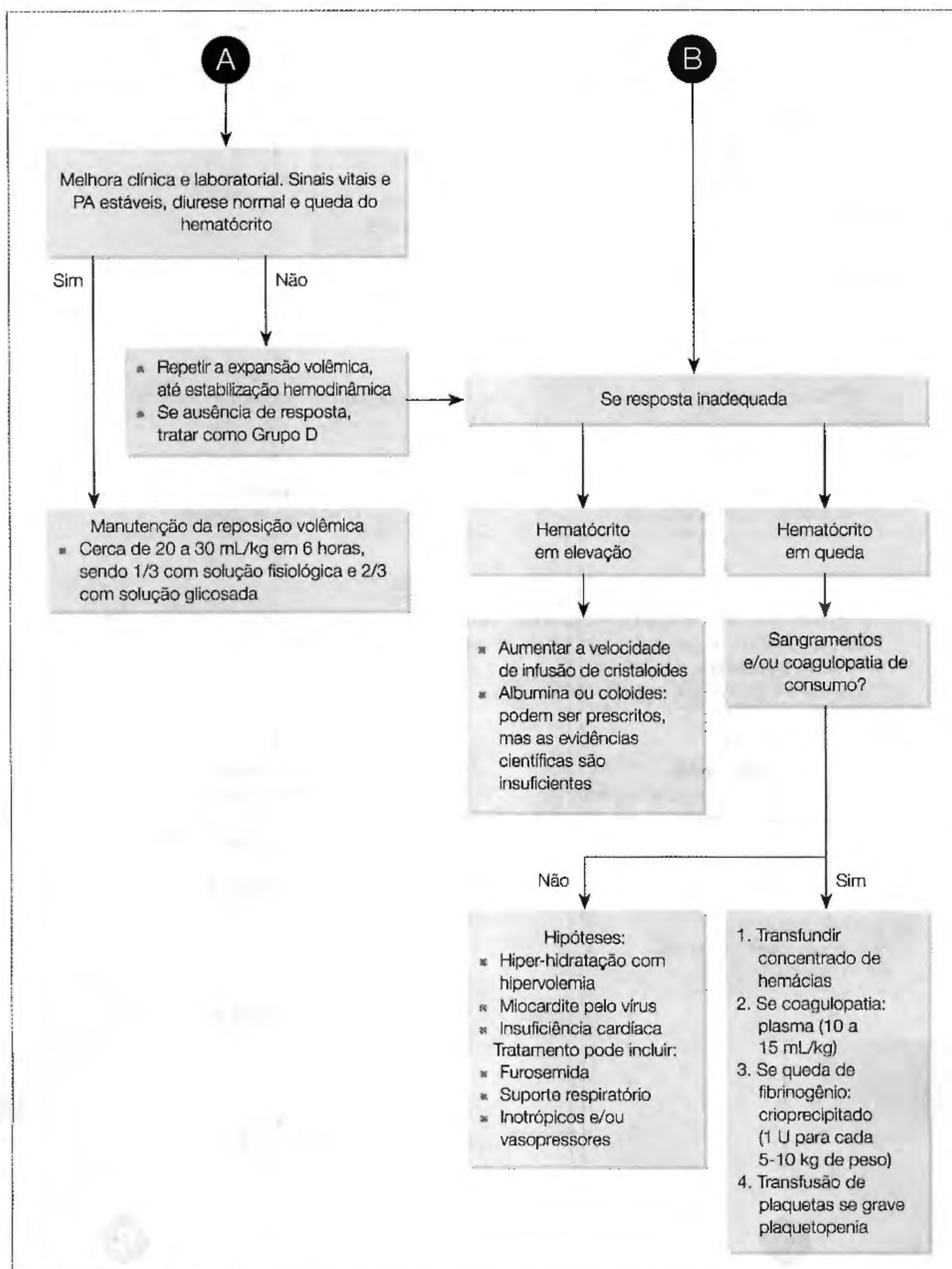


FIGURA 2 *(continuação)* Manejo do paciente com sinais de alarme e/ou choque.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Deen JL, Harris E, Wills B, et al. The WHO dengue classification and case definitions: time for a reassessment. Lancet. 2006;368:170.
2. Halstead SB. Dengue. Current Opinion in Infectious Diseases. 2002;15(5):471-6.
3. Ministério da Saúde. Dengue: aspectos epidemiológicos, diagnóstico e tratamento. 2011. Disponível em: http://www.saude.gov.br.
4. Rothman AL, et al. Prevention and treatment of dengue virus infection. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 8 abr. 2018.
5. Simmons CP, et al. Dengue. N Engl J Med. 2012;366:1423.
6. Solomon T, Dung NM, Vaughn DW, et al. Neurological manifestations of dengue infection. Lancet. 2000; 355:1053.
7. Teixeira MG, Barreto ML. Diagnosis and management of dengue. BMJ. 2009;339:b4338.
8. Wilder-Smith A, Schwartz E. Dengue in travelers. N Engl J Med. 2005;353:924.
9. Wills BA, Nguyen MD, Ha TL, et al. Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. N Engl J Med. 2005;353:877.
10. World Health Organization and the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR). Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Geneva: World Health Organization; 2009.

59

Leptospirose

Rodrigo Antonio Brandão Neto

Pontos importantes

- A maioria dos casos de leptospirose é autolimitada, mas ela pode se apresentar em formas complicadas, como hemorragia alveolar e doença de Weil.
- A doença apresenta duas fases: a primeira, septicêmica; e a segunda, com as manifestações imunes da doença. A maioria dos pacientes não apresenta a segunda fase da doença.
- O diagnóstico presuntivo é realizado com base em dados clínicos e epidemiológicos, e os exames laboratoriais confirmam o diagnóstico.
- O padrão de referência para o diagnóstico é o isolamento da leptospira em meio de cultura, mas é pouco prático, sobretudo no departamento de emergência (DE).
- Os testes sorológicos de escolha são o de aglutinação microscópica, hemaglutinação indireta e o Elisa.
- As medidas de suporte, como reposição volêmica, diálise precoce e suporte ventilatório, são fundamentais no manejo desses pacientes.
- O uso de antibióticos, embora controverso, é recomendado pela maioria dos autores, principalmente se nos primeiros 5 dias de doença.
- Em casos leves a doxiclina é o tratamento de escolha; em casos graves, a escolha é a penicilina cristalina ou a ceftriaxona.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

A leptospirose, também conhecida como doença de Weil, febre dos pântanos e icterícia hemorrágica, é uma doença causada por espiroquetas patogênicas do gênero *Leptospira*, transmitidas por contato direto ou indireto com urina de um animal infectado. Sua distribuição é mundial, com predomínio em países da região tropical, onde ocorre em especial nas estações chuvosas e está relacionada a más condições de habitação e saneamento.

As leptospiras patogênicas para o homem pertencem à espécie *Leptospira interrogans* do gênero *Leptospira*, com 70% dos casos graves causados pelo sorotipo *Leptospira icterohaemorrhagiae*. A doença é transmitida principalmente por ratos, mas também pode ser transmitida por cães, gatos e outros animais, com pico de incidência no verão e no outono com destaque. Os animais, após serem infectados, podem manter a leptospira na urina por longo tempo, o que facilita a sua transmissão pela água.

A grande maioria dos pacientes infectados apresenta sintomas leves, predominantemente febre. Alguns poucos casos (menos de 10%) evoluem com quadros graves, com acometimento hepático e renal, além de alta mortalidade. A doença pode aparecer em forma de epidemia, como a que ocorreu em centros urbanos no Brasil, em 1996, e em Inquitos, no Peru, em 2003-2004, quando, de 633 pacientes com febre aguda avaliados, 51% portavam evidência sorológica de leptospirose.

A infecção em humanos ocorre tanto por cortes e soluções de continuidade na pele ou em tecido conjuntivo, que servem de porta de entrada para o patógeno após exposição ambiental, como pela imersão prolongada em água contaminada.

A transmissão pode ser classificada em

- Exposição ocupacional (tratadores de animais, por exemplo).
- Exposição acidental (associada com enchentes e outros desastres).

- Recreacional (nadar em lagoas e outros locais contaminados).

A transmissão indireta através de água contaminada pela urina de rato é, de longe, a maior causa de infecção.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

A leptospira apresenta estrutura com dupla membrana, com características tanto de microrganismos Gram-positivos como de Gram-negativos. O reconhecimento da leptospira pelo sistema imune inato em humanos é feito pelos *toll-like receptors* 2 (TLR-2), enquanto em murinos ocorre ativação tanto de TLR-2 quanto de TLR-4. Essa especificidade na detecção dos antígenos da leptospira sugere que os hospedeiros podem desencadear diferentes respostas inflamatórias de acordo com sua suscetibilidade ao microrganismo e a seu sorotipo.

Após ultrapassar as barreiras da pele ou mucosa, a leptospira atinge a corrente sanguínea, disseminando-se por múltiplos órgãos e tecidos, incluindo o fígado, onde causa disfunção hepatocelular com diminuição da síntese de fatores de coagulação, da albumina e da esterificação do colesterol. Nos rins, a leptospira pode induzir danos tubulares pela formação de imunocomplexos, por hipoxemia e, às vezes, por efeito tóxico direto das leptospiras com quadro de nefrite intersticial e necrose tubular com lesão renal aguda. Em músculos, as alterações incluem formação de vacúolos citoplasmáticos e miosite. Os pacientes podem desenvolver vasculite com destruição endotelial e infiltrados inflamatórios; esse processo de vasculite é o responsável pelas principais manifestações da doença.

A resposta imune induzida pela leptospira provoca a liberação de grandes quantidades de citocinas, além de provocar apoptose, atuando no equilíbrio redox, e interferir em canais Na-K-ATPase dependentes em segmentos isolados de néfrons.

Dessa maneira, fica claro que o quadro clínico multifacetado de pacientes com leptospirose está diretamente relacionado à capacidade e do microrganismo de ativar variadas respostas do hospedeiro.

ACHADOS CLÍNICOS

O período de incubação varia de 2 a 26 dias, sendo em média de 10 dias. A leptospirose tem início abrupto, cursando, a princípio, uma fase aguda ou septicêmica na primeira semana, seguida de uma fase imune caracterizada pela produção de anticorpos e excreção de leptospira na urina (Figura 1).

A apresentação clínica varia de formas assintomáticas ou subclínicas (anictéricas), que representam a maioria dos casos, até sua manifestação mais grave, conhecida como síndrome de Weil, caracterizada pela presença de icterícia, lesão renal aguda e alterações hemorrágicas.

A forma anictérica pode manifestar-se com febre, calafrios, mialgias, cefaleia, dor retrorbitária de forte intensidade (semelhante à dengue), fotofobia, mialgias (região lombar, panturrilhas e/ou coxas), dor abdominal (pode se assemelhar à pancreatite e à colecistite, eventualmente, inclusive com sinal de Murphy positivo). Podem aparecer sufusões hemorrágicas ou, de maneira rara, um *rash* cutâneo de curta duração (menos de 24 h), que pode ser macular ou purpúrico.

Esses sintomas ocorrem em 75-100% dos pacientes; 25-35% deles apresentam tosse produtiva associada e cerca de 50% exibem náuseas, vômitos e diarreia. Outros sintomas menos comuns são artralgias, dor de garganta e dor abdominal. Além desses sintomas, 5-10% dos pacientes evoluem com icterícia associada ou não à lesão renal aguda, plaquetopenia (menor que 100 mil plaquetas/mm^3), alterações hemorrágicas e insuficiência respiratória por hemorragia alveolar. Apesar de a doença ser classicamente descrita como bifásica, menos de 50% dos pacientes apresentam as duas fases.

Quase todos os afetados apresentam mialgias graves, em especial nas panturrilhas e na região lombar, indicando possível tropismo da leptospira; e a maioria sofre elevações de enzima muscular, podendo eventualmente evoluir com rabdomiólise.

O exame físico é inespecífico na maioria dos casos, mas a presença de sufusões hemorrágicas conjuntivais sugere o diagnóstico de leptospirose, pois é infrequente em outras doenças infecciosas. Hipersensibilidade muscular, esplenomegalia, linfadenopatia, hiperemia de orofaringe e estertoração pulmonar podem ocorrer em 7-40% dos casos. A meningite asséptica ocorre em 50-85% dos pacientes, em geral após os sete primeiros dias de evolução, por resposta imune do hospedeiro à leptospira, e não como resultado de infecção direta.

Outras manifestações incluem dor e hipersensibilidade da musculatura extrínseca muscular; também uveíte anterior é descrita nesses pacientes, podendo evoluir com cegueira. Coriorretinite, neurite ótica e papiledema são igualmente relatados.

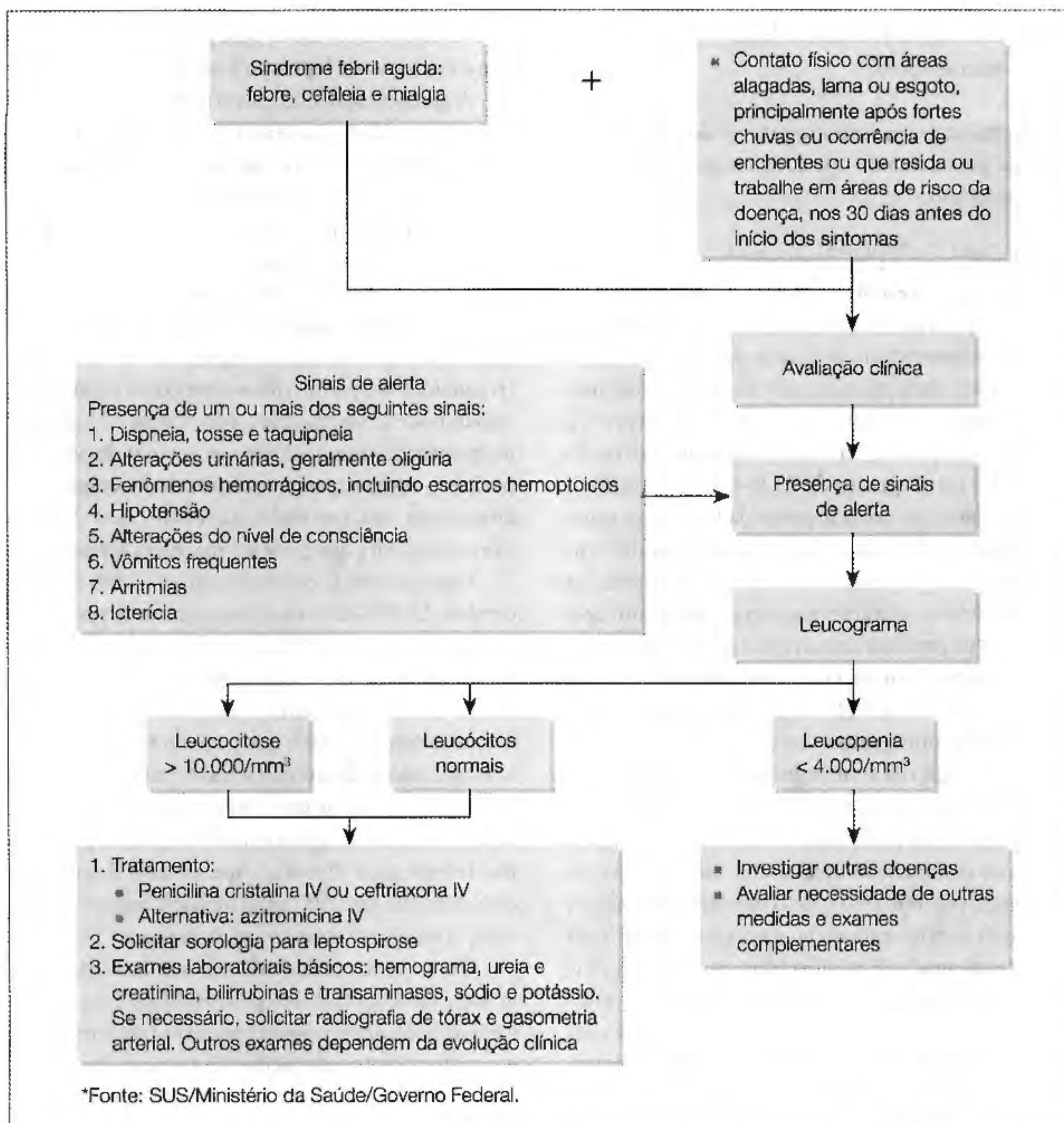


FIGURA 1 Atendimento a paciente com síndrome febril aguda e suspeita de leptospirose.

Após 5 -7 dias com o paciente em fase septicêmica, ocorre a defervescência da febre, e ele apresenta melhora clínica progressiva, que pode ser definitiva ou seguida após 1-3 dias pela segunda fase da doença.

A segunda fase da doença, ou fase imune, é caracterizada pelo aparecimento de anticorpos IgM. Os sintomas recorrem e sinais de meningite surgem em 50% dos casos. Em alguns casos, a febre persiste sem melhora, chegando a 40°C, e associa-se a seguir com as manifestações esperadas da segunda fase, como lesão renal aguda, hemorragia pulmonar, icterícia e, por vezes, miocardite.

Essa fase mais grave da doença, conhecida como síndrome ou doença de Weil, é caracterizada por alteração de função hepática e renal, sendo, portanto, uma das formas de doença grave que ocorrem na fase imune e em 10-15% dos pacientes. Esses pacientes mantêm febre alta após a fase aguda e, na sequência, manifestam-se insuficiência hepática, renal, pneumonite hemorrágica, arritmias cardíacas e colapso hemodinâmico.

A icterícia tipicamente ocorre como resultado da injúria vascular na ausência de necrose hepatocelular. Os níveis de bilirrubina se elevam muitas vezes a níveis maiores que 20 mg/dL, che-

gando a seu pico após o sétimo dia de evolução em 85% dos pacientes. Nos pacientes ictéricos, 25% desenvolvem hepatoesplenomegalia. Com a progressão da doença com isquemia hepática intensa, os níveis de bilirrubina maiores que 80 mg/dL são acompanhados de elevações modestas de fosfatase alcalina e aumento de transaminases que raramente excedem 200 mg/dL.

Lesão renal aguda é caracterizada por aparecimento rápido de uremia, e na maioria das vezes não é oligúrica. Sendo a oligúria forte preditor de gravidade, em geral aparece durante a segunda semana da doença, com frequência acompanhada de icterícia. Na fase aguda, os níveis de ureia raramente ultrapassam 100 mg/dL, ou os níveis de creatinina dificilmente passam de 2 mg/dL, porém esses aumentam com rapidez durante a segunda fase da doença, evoluindo logo para necessidade de diálise. Apesar da disfunção renal, hipocalemia é comum e sua presença aumenta em 5 vezes a chance do diagnóstico final de leptospirose. Plaquetopenia ocorre mesmo na ausência de coagulação intravascular disseminada (CIVD) e acompanha a disfunção renal progressiva; sua presença aumenta em 4 a 5 vezes a chance do diagnóstico final ser leptospirose.

Manifestações pulmonares ocorrem entre 20% e 70% dos casos, e variam desde forma benigna, em que pacientes se recuperam sem sequelas e complicações, até outra forma que pode ser fatal. Pneumonite hemorrágica grave e síndrome de angústia respiratória podem surgir, mesmo na ausência de doença renal e hepática. Hemoptise franca pode ocorrer mesmo na fase aguda, com tosse. A Figura 2 mostra o acometimento pulmonar em paciente com leptospirose grave.



FIGURA 2 Paciente com leptospirose e infiltrado pulmonar.

Insuficiência cardíaca ocorre raramente, mas acredita-se que as manifestações cardíacas são mais comuns do que o relatado. Nas formas leves, alterações eletrocardiográficas são comuns, e eventualmente arritmias cardíacas como fibrilação e *flutter* atrial acontecem em especial nas formas graves. Bloqueios atrioventriculares e alterações do segmento ST sugerem pericardite e normalizam depois posteriormente em quase todos os pacientes durante a evolução. A Tabela 1 mostra os achados que se associam com maior probabilidade ao diagnóstico de leptospirose.

Deve-se acrescentar que as manifestações clínicas podem ser dependentes do sorotipo da leptospira. A leptospira *Fainnei*, descoberta recentemente, é associada à apresentação clínica incomum, com pacientes com sangramento conjuntival que se inicia seis meses antes, dor abdominal intermitente por cinco meses, cefaleia intensa e tonturas por dois meses, além de um mês de icterícia.

EXAMES COMPLEMENTARES E DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da leptospirose baseia-se em dados clínico-epidemiológicos e laboratoriais. O diagnóstico deve ser suspeitado em pacientes com febre e pelo menos dois dos sintomas e uma das complicações citados na Tabela 2.

Alguns exames, mesmo inespecíficos, podem contribuir para o diagnóstico (Tabela 3), por exemplo, o aumento da velocidade de hemossedimentação (VHS), transaminases, bilirrubinas, fosfatase alcalina e, principalmente, enzimas musculares.

O exame de urina tipo 1 pode apresentar proteinúria, piúria, hematúria microscópica. A alteração de função renal ocorre muitas vezes com rapidez e, apesar de doença renal, os pacientes com frequência evoluem com hipocalemia por lesão tubular com perda de potássio. Deve-se

TABELA 1 Achados diagnósticos sugestivos de leptospirose

Sufusão conjuntival
Diástese hemorrágica
Mialgia
Hipocalemia
Piúria estéril
Plaquetopenia
Hepatoesplenomegalia

TABELA 2 Achados laboratoriais na leptospirose

Exame	Achados laboratoriais
VHS e PCR	Aumentadas na grande maioria dos casos
Hemograma completo	Leucopenia ou leucocitose leve (leucocitose > 13 mil associada a pior prognóstico) Plaquetopenia (<100 mil/mm³ nas formas graves) ocorre em 38% dos casos
ALT (TGP)/AST (TGO)	Valores acima do limite superior da normalidade em 40% dos casos (usualmente < 200 u/L)
Bilirrubina total e frações	Valores normais ou acima do limite superior da normalidade (valores podem ser > 60-80 mg/dL)
Fosfatase alcalina	Valor normal ou acima do limite superior da normalidade
Ureia e creatinina	Elevadas nas formas graves
Creatininofosfoquinase (CPK)	Valor normal ou acima do limite superior da normalidade em > 50% dos casos
Urina tipo I	Proteinúria, piúria, hematúria microscópica
Hiponatremia	Comum em casos graves de leptospirose

ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; PCR: reação em cadeia de polimerase; VHS: velocidade de hemossedimentação; TGO: transaminase glutâmico-oxalacética; TGP: transaminase glutâmico-pirúvica.

TABELA 3 Diagnóstico sorológico da leptospirose

	Técnicas e observações
Detecção de antígeno	Microscopia de campo escuro Imunofluorescência Radioimunoensaio Elisa
Isolamento da leptospira	1 ou 2 gotas de sangue são inoculadas em 10 mL de meio semissólido (meio de Fletcher). As culturas são incubadas a 28-30°C por até 13 semanas, com leitura semanal
Diagnóstico sorológico	Anticorpos são detectados no sangue a partir de 5-7 dias depois do início dos sintomas. Teste de aglutinação microscópica (MAT), fixação de complemento, Elisa
Diagnóstico molecular	Reação em cadeia de polimerase (PCR)

ressaltar, entretanto, que hipercalemia é fator de mau prognóstico.

A análise do líquido cefalorraquidiano demonstra pleocitose com predomínio linfocítico e, em casos graves, ocorre leucocitose com desvio à esquerda.

A realização de radiografia de tórax é indicada nos casos mais graves para avaliação de hemorragia alveolar. A alteração mais comum é infiltrado alveolar localizado nas bases ou na periferia pulmonar. Esse padrão é similar ao de outras doenças hemorrágicas pulmonares com infiltrado alveolar esparso e que podem evoluir com conglomeração desses infiltrados (vejaFigura 2). Outros pacientes apresentam infiltrado intersticial, e a tomografia computadorizada pode indicar infiltrado em vidro despolido. Além disso, congestão pulmonar secundária a miocardite pode ocorrer.

O lavado broncoalveolar pode realizar o diagnóstico precoce de hemorragia alveolar. Alguns autores consideram que, em zonas endêmicas, o lavado pode ser útil para diferenciar hemorragia alveolar de pneumonia adquirida na comunidade.

O diagnóstico é dependente de simples testes diagnósticos, que, às vezes, não são realizados por baixa suspeita clínica. Esse diagnóstico pode ser confirmado por demonstração da leptospira ou por achados sorológicos.

A microscopia em campo escuro de espécimes da urina ou sangue, embora defendida por especialistas da Índia, não é recomendada pela maioria dos autores pelo mundo.

O padrão de referência do diagnóstico é a demonstração das leptospiras em meio de cultura, mas é um exame de difícil realização, pois a maioria dos laboratórios não possui os meios de cultura para tal, como o EMJH Fletcher ou o meio de Stuart. Nos primeiros 7 a 10 dias de evolução, a leptospira pode ser isolada na hemocultura e no liquor, e na urina a partir da segunda a terceira semanas. As culturas requerem longos períodos de incubação, o que dificulta sua utilidade prática; a sensibilidade da hemocultura é de apenas 50%.

Em razão da limitação e da demora de obtenção do resultado com hemoculturas e da indisponibilidade dos métodos sorológicos, o diagnóstico é baseado em dados clínicos e antecedentes epidemiológicos, e as sorologias são usadas para a confirmação diagnóstica.

Entre os testes sorológicos, a microaglutinação microscópica é considerada o padrão para o diagnóstico – aumentos de 4 vezes no título em 2 semanas e títulos maiores que 1/100 são considerados diagnósticos. A técnica infelizmente é difícil e requer grande grau de experiência para ser realizada, além de tem disponibilidade limitada. Outro problema da técnica é sensibilidade relativamente baixa, sendo de 55,5%, com especificidade de 98,8%. Outros testes incluem a hemaglutinação indireta e Elisa, entre outros exames sorológicos ainda em desenvolvimento.

O mais importante avanço recente no diagnóstico da leptospirose é o desenvolvimento de novas técnicas sorológicas, como os novos ensaios Elisa, que conseguem fazer o diagnóstico precoce, começando a apresentar positividade no quinto dia após o aparecimento dos sintomas. Um estudo demonstrou que esse ensaio foi superior ao MAT em todos os tempos para o diagnóstico, com sensibilidade ao final dos tempos analisados de 93%, em comparação com 76% do MAT, e com especificidades comparáveis, respectivamente, de 94% e 97%. Deve-se lembrar, ainda, que o Center of Disease Control (CDC) recomenda o uso de imunoensaio com sensibilidades de 27%, 84% e quase 100%, respectivamente, nos tempos 3, 7-9 e 12 dias, respectivamente.

As técnicas de biologia molecular como PCR, apesar de promissoras, ainda não têm disponibilidade ampla para o diagnóstico da leptospirose.

A Tabela 3 aborda as técnicas diagnósticas, e o tratamento, conforme já comentado, é iniciado antes da confirmação diagnóstica.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) usa os critérios modificados de Faine para diagnóstico de leptospirose; esses critérios estão resumidos na Tabela 4.

TABELA 4 Critérios diagnósticos de Faine modificados

Achados clínicos	Pontos
Cefaleia	2
História de febre	2
Temperatura > 39ºC	2
Sufusão conjuntival	4
Meningismo	4
Mialgia	4
Sufusão conjuntival + meningismo e mialgia	10
Icterícia	1
Albuminúria ou piora da função renal	2
Contato com água de enchente	5
Contato com combinantes ambientais	4
Contato com animais silvestres	1
Sorologia Elisa IgM	15
Sorologia SAT	15
Sorologia MAT com único título elevado	15
Sorologia MAT com títulos em ascensão	25

> 25 pontos: diagnóstico de leptospirose. MAT: teste de aglutinação microscópica; SAT: teste de soroaglutinação em tubos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial é dependente da prevalência regional das doenças que podem se apresentar com febre inespecífica como malária, rickettsioses, outras arboviroses e, principalmente, a dengue. Nas formas mais graves de leptospirose, o achado de leucocitose com desvio para a esquerda consegue se diferenciar com acurácia em relação à dengue, que costuma cursar com leucopenia e pode apresentar linfocitose atípica.

Na forma anictérica, o diagnóstico diferencial inclui influenza, infecção aguda pelo HIV, febre de origem indeterminada, febre tifoide, encefalites, poliomielite, mononucleose, brucelose. Na forma ictérica deve-se considerar o diagnóstico de malária e hepatites virais.

TRATAMENTO

Considerando-se que a maioria dos casos é autolimitada e os pacientes apresentam melhora espontânea, o tratamento para a doença é controverso. A maioria dos autores, entretanto, inicia tratamento com antibióticos mesmo sem confirmação do diagnóstico. Outros recomendam que a terapêutica seja direcionada conforme a gravidade da apresentação clínica. Os pacientes acometidos por quadros leves e anictéricos podem ser tratados apenas com medicações sintomáticas (analgésicos e antitérmicos).

Nos pacientes que apresentam cefaleia intensa, sem melhora com o uso de analgésicos, a punção liquórica de alívio pode ser indicada (Figura 3).

ANTIBIOTICOTERAPIA

O uso de antibióticos para o tratamento da leptospirose é recomendado pela maior parte da literatura, desde que o início seja nos primeiros cinco dias do surgimento dos sintomas.

O uso de doxicilina (100 mg, VO, 2 ×/dia, 5-7 dias) foi sugerido nas formas anictéricas com re-

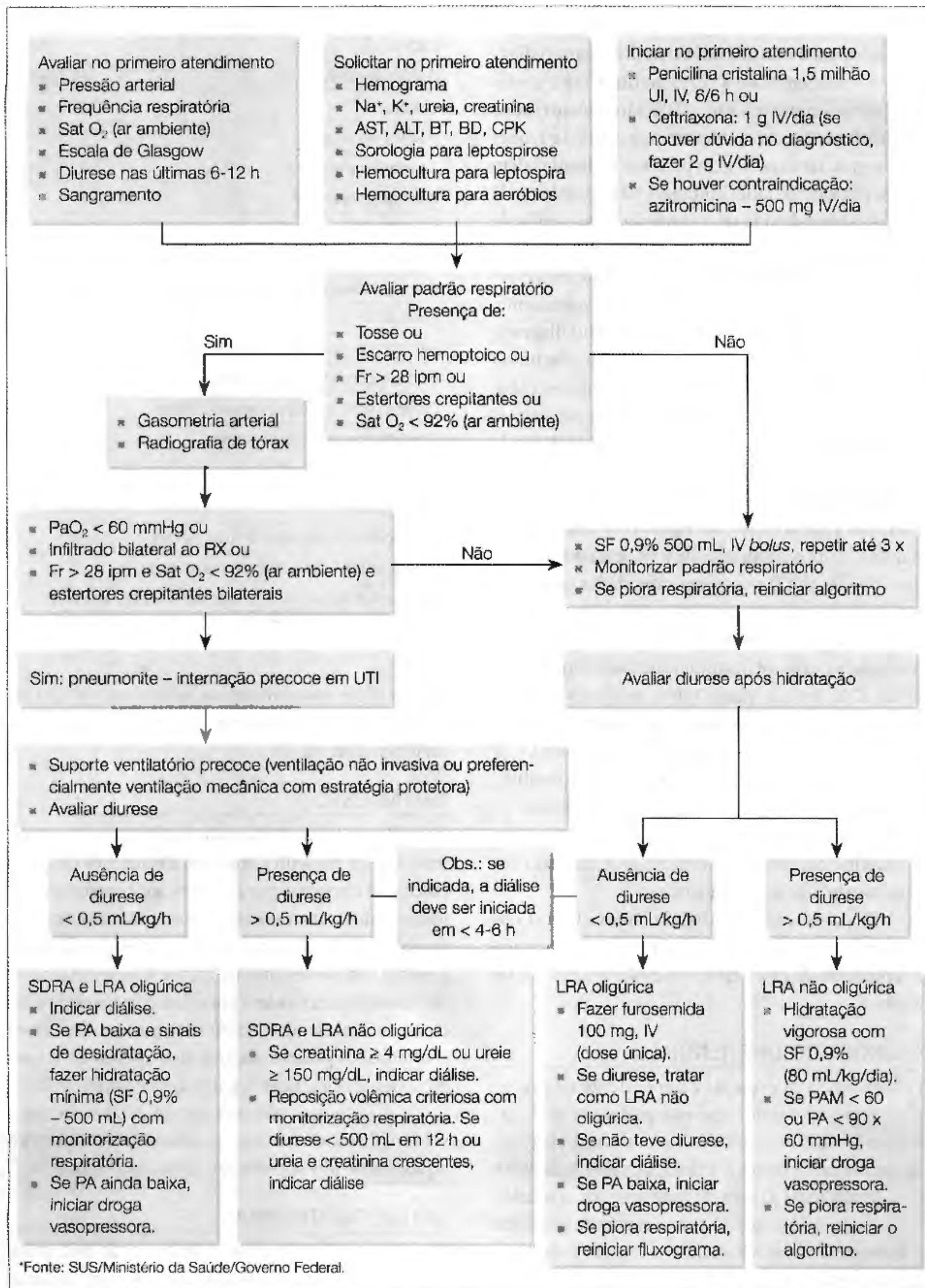


FIGURA 3 Conduta médica no primeiro atendimento de pacientes de leptospirose e com sinais de alerta. Adaptada de SUS/Ministério da Saúde/Governo Federal. ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; BD: bilirrubina direta; BT: bilirrubina total; CPK: creatinofosfoquinase; Fr: frequência respiratória; LRA: lesão renal aguda; PA: pressão arterial; PAM: pressão arterial média; $SatO_2$: saturação de oxigênio; SDRA: síndrome do desconforto respiratório agudo.

dução da gravidade e da duração dos sintomas em dois dias, além da diminuição do aparecimento de leptospiras em culturas de urina.

Penicilina ou cefalosporinas de 3ª geração são as drogas de escolha para formas graves; apresentam como benefícios a diminuição dos dias de febre, recuperação mais rápida da função renal e diminuição do tempo de internação hospitalar. Outro estudo demonstrou que seu uso em pacientes evoluindo com lesão renal não alterou essa evolução.

A Tabela 5 resume os principais esquemas terapêuticos.

SUPORTE VENTILATÓRIO

Os pacientes que evoluem com a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) por hemorragia alveolar devem receber suporte ventilatório não invasivo, com pressão positiva (máscara de CPAP), ou invasivo, através da intubação orotraqueal. A ventilação mecânica deve garantir altos níveis de pressão expiratória final positiva (PEEP) (> 15 cmH_2O) associados a baixo volume corrente (± 6 mL/kg).

Um trabalho prospectivo randomizado em pacientes com leptospirose e SDRA demonstrou superioridade da estratégia ventilatória protetora com baixos volumes correntes e PEEP alto, porém a amostra desse trabalho é pequena para conclusões.

Outras estratégias, como inalação com óxido nítrico e hemofiltração, têm sido bem-sucedidas em pacientes com hemorragia pulmonar maciça e insuficiência respiratória. Em pacientes com envolvimento pulmonar significativo, foi proposto que corticosteroides têm potencial benefício, mas a evidência para essa conduta ainda é insuficiente para uma recomendação positiva.

MEDIDAS DE SUPORTE

Outras medidas terapêuticas necessárias incluem a correção de distúrbios hidroeletrolíticos com expansão volêmica e, na vigência de lesão renal, indicação de diálise, obtendo-se bons resultados com a diálise peritoneal. A diálise deve, se possível, ser indicada precocemente na evolução da doença.

A maneira de realizar expansão volêmica nesses pacientes é controversa, pois, embora possam evoluir com sepse e instabilidade hemodinâmica com déficit volêmico importante, podem também evoluir com dano endotelial vascular e vasodilatação com extravasamento de fluidos, e com facilidade apresentam congestão pulmonar e quadros de edema agudo de pulmão. A conduta mais apropriada provavelmente requer a indicação precoce de diálise, e a reposição de fluidos deve ser individualizada para cada paciente, mas tendo como objetivo recuperar a perfusão adequada dos órgãos.

COMPLICAÇÕES

Os pacientes podem apresentar complicações renais, como lesão renal e nefropatia intersticial; complicações pulmonares, como hemorragia alveolar e insuficiência respiratória; e oculares, como uveíte. Todas essas manifestações já foram comentadas em outras seções deste capítulo.

PROFILAXIA

As intervenções profiláticas e terapêuticas para a leptospirose permanecem sem evidências científicas suficientes para a elaboração de consenso à prática clínica.

Um estudo clássico demonstrou que o uso de doxiciclina 200 mg/semana previne o aparecimento de leptospirose. Porém, recentes estudos têm indicado que o emprego profilático de doxiciclina (200 mg/semana), pré ou pós-exposição em regiões

TABELA 5 Regimes para tratamento da leptospirose

Medicação	Dose	Duração
Penicilina cristalina	1.500.000 a 2.000.000 unidades EV 6/6 h	7-10 dias
Ceftriaxone	2 g, 1 x/dia	7-10 dias
Cefotaxime	1-2 g, 6/6 h	7-10 dias
Ampicilina	500-1.000 mg, 6/6 h	7-10 dias
Amoxacilina	500 mg, 8/8 h	7-10 dias
Doxicilina	100 mg, 12/12 h	7-10 dias
Tetraciclina	500 mg, 6/6 h	7-10 dias
Azitromicina	500 mg, EV, 1 x/dia	7 dias

endêmicas, não previne a infecção de leptospira, ainda que reduza de maneira significativa a morbidade e a mortalidade durante surtos.

Uma vacina antileptospirose, que seja eficaz e disponível, ainda não foi desenvolvida. Até o momento, as vacinas desenvolvidas para leptospirose são associadas com eventos adversos considerados inaceitáveis e com eficácia limitada em curto prazo.

INDICAÇÕES DE INTERNAÇÃO, TERAPIA INTENSIVA E SEGUIMENTO

Pacientes com doença leve podem ser tratados ambulatorialmente. Aqueles com algum dos sinais de alerta citados na Tabela 6 têm indicações de internação hospitalar. Indivíduos com disfunção renal, manifestações hemorrágicas, entre outras condições citadas na Tabela 7, devem ser admitidos em UTI. E aqueles com complicações da doença talvez tenham que realizar seguimento ambulatorial em longo prazo, mas em geral as manifestações se resolvem por completo.

TABELA 6 Sinais de alerta para leptospirose

▪ Dispneia, tosse e taquipneia
▪ Alterações urinárias, geralmente oligúria
▪ Fenômenos hemorrágicos, incluindo hemoptise e escarros hemoptoicos
▪ Hipotensão
▪ Alterações do nível de consciência
▪ Vômitos frequentes
▪ Arritmias
▪ Icterícia

TABELA 7 Indicações de internação em unidade de terapia intensiva

▪ Dispneia ou taquipneia (frequência respiratória > 30 irm)
▪ Hipoxemia (PaO_2 < 60 mmHg em ar ambiente)
▪ Escarros hemoptoicos ou hemoptise
▪ Infiltrados radiológicos ou manifestações de hemorragia alveolar como hemoptise
▪ Insuficiência renal aguda
▪ Distúrbios hidroeletrolíticos e acidobásicos refratários ao tratamento habitual
▪ Hipotensão refratária a volume
▪ Arritmias cardíacas agudas
▪ Alteração do nível de consciência
▪ Hemorragia digestiva

LITERATURA RECOMENDADA

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia Leptospirose: diagnóstico e manejo clínico. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde; 2009.
2. Cagliero J, Villanueva SYAM, Matsui M. Leptospirosis pathophysiology: into the storm of cytokines. Front Cell Infect Microbiol. 2018 Jun 20;8:204.
3. Costa F, et al. Global morbidity and mortality of leptospirosis: a systematic review. PLoS Negl Trop Dis. 2015;9(9):e0003898.
4. Day N. Epidemiology, microbiology and diagnosis of leptospirosis. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acessado em: 02 maio 2018.
5. Day N. Treatment and prevention of leptospirosis In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acessado em: 02 maio 2018.
6. Guidugli F, Castro AA, Atalah AN. Antibiotics for preventing leptospirosis. Cochrane Database Syst Revver. 2000:CD001305.
7. Haake DA, Levett PN. Leptospira Species (Leptospirosis). In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Elsevier; 2015. p. 2714-20.
8. Hochedez P, et al. Factors associated with severe leptospirosis, Martinique, 2010-2013. Emerg Infect Dis. 2015;21(12):2221-4.
9. Mikulski M, et al. Severity markers in severe leptospirosis: a cohort study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2015;34(4):687-95.
10. Mwachui MA, et al. Environmental and behavioural determinants of leptospirosis transmission: a systematic review. PLoS Negl Trop Dis. 2015;9(9): e0003843.
11. Niloofa R, et al. Diagnosis of leptospirosis: comparison between microscopic agglutination test, IgM-ELISA and IgM rapid immunochromatography test. PLoS One. 2015;10(6):e0129236.
12. Report of the brainstorm meeting on leptospirosis prevention and control. Disponível em: www.whoindia.org. Acessado em: 02 maio 2018.
13. Srisawat N, et al. Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) in leptospirosis acute kidney injury: a multicenter study in Thailand. PLoS One. 2015;10(12):e0143367.
14. Taylor AJ, et al. A systematic review of the mortality from untreated leptospirosis. PLoS Negl Trop Dis. 2015;9(6):e0003866.
15. Yilmaz H, et al. Characteristics of leptospirosis with systemic inflammatory response syndrome: a multicenter study. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2015;14:54.

60

Tétano acidental

Rodrigo Antonio Brandão Neto

Pontos importantes

- O tétano é uma doença relativamente rara, mas com alta letalidade e evitável com imunização.
- O tétano pode ser dividido em tétano generalizado, cefálico, localizado e neonatal.
- A maioria dos casos é de tétano generalizado, que se caracteriza por trismo e outras manifestações características que podem ser rapidamente progressivas.
- O diagnóstico é clínico, a partir da observação de sinais e sintomas e história de risco para tétano.
- O tratamento é inicialmente baseado em suporte clínico com intubação precoce e manejo agressivo de vias aéreas.
- Deve ser utilizada antitoxina tetânica, sendo a imunoglobulina antitetânica a de escolha antes de debridamento de ferimento.
- O metronidazol é o antibiótico de escolha, mas a penicilina é uma opção.
- Os benzodiazepínicos são necessários para evitar maiores complicações da doença. Opções incluem baclofeno, propofol e outras medicações.
- Mesmo com tratamento adequado, a mortalidade permanece elevada, principalmente devido a complicações da internação em UTI.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

O tétano é uma doença infecciosa aguda, não contagiosa, causada pela ação de exotoxinas produzidas pela bactéria anaeróbia *Clostridium tetani*. A doença acomete o sistema nervoso central (SNC) e é caracterizada por espasmos musculares. As características clínicas do tétano e sua relação com lesões traumáticas eram bem conhecidas desde os antigos gregos e egípcios. O termo "tétano" existe na linguagem moderna como um lembrete de uma das características fundamentais da doença, que são os intensos espasmos dolorosos do músculo masseter. A doença pode ser adquirida de forma acidental ou pode ocorrer na forma neonatal, adquirida na manipulação do cordão umbilical por instrumentos inapropriados e não esterilizados.

Clinicamente, a doença manifesta-se com febre baixa ou ausente, hipertonia muscular mantida, hiper-reflexia e espasmos ou contraturas paroxísticas.

Embora o tétano seja raro em nações desenvolvidas, a doença permanece endêmica no mundo em desenvolvimento, onde apresenta aproximadamente um milhão de casos novos por ano, com 300.000 a 500.000 mortes. No Brasil, o número de casos anuais varia entre 500-600 casos, com mortalidade de aproximadamente 20%, em alguns anos ultrapassando 35%. A maioria dos casos ocorre nas regiões Norte e Nordeste.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

O *Clostridium tetani* é um bacilo Gram-positivo esporulado anaeróbio que se encontra no solo. A infecção ocorre pela introdução de esporos em solução de continuidade da pele e mucosas (ferimentos superficiais ou profundos de qualquer natureza). O tétano ocorre quando os esporos de *Clostridium tetani* ganham acesso ao tecido humano danificado. Após a inoculação, *C. tetani* se transforma em uma bactéria em forma de haste vegetativa e produz a tetanospasmina metaloprotease (também conhecida como toxina tetânica). A presença de tecidos desvitalizados, corpos estranhos, isquemia e infec-

ção contribui para diminuir o potencial de oxirredução e, assim, estabelecer as condições favoráveis ao desenvolvimento do bacilo.

Depois de atingir a medula espinal e o tronco cerebral através de transporte axonal retrógrado e se ligar de forma irreversível aos receptores locais, a toxina bloqueia a neurotransmissão por sua ação com clivagem das proteínas de membrana envolvidas na exocitose. O efeito é a desinibição de neurônios que modulam impulsos excitatórios do córtex motor. Esta desinibição das células do corno anterior e neurônios autonômicos resulta em aumento do tônus muscular, espasmos dolorosos e instabilidade autonômica generalizada. Os efeitos induzidos pela toxina do tétano em células dos cornos anteriores da medula, tronco cerebral e neurônios autônomos são de longa duração, porque a recuperação exige o crescimento de novos terminais dos nervos axonais.

A rigidez muscular no tétano ocorre através de um mecanismo complexo, que envolve um aumento na taxa de disparo de repouso dos neurônios motores e falta de inibição das respostas motoras reflexas aferentes aos estímulos sensoriais. A tetanospasmina bloqueia a liberação de neurotransmissores inibitórios como GABA e glicina, induzindo hiperexcitabilidade dos neurônios motores com rigidez e contrações musculares secundárias. Além disso, a falta de controle neural da liberação adrenal de catecolaminas produz um estado de ativação aumentada do sistema simpático, que se manifesta com sudorese aumentada, taquicardia e hipertensão.

A tetanolisina é outra toxina produzida por *C. tetani* durante a sua fase inicial de crescimento. Tem propriedades hemolíticas e provoca danos na membrana em outras células, mas o seu papel no quadro clínico do tétano é incerto.

O tétano apresenta fatores predisponentes que incluem lesões penetrantes, tecidos desvitalizados e corpos estranhos. Os fatores predisponentes e de evolução desfavorável do tétano estão sumarizados nas Tabelas 1 e 2.

TABELA 1 Fatores predisponentes do tétano

Lesão penetrante
Aborto séptico
Tecido desvitalizado
Corpo estranho
Isquemia localizada
Fraturas expostas
Lesão contaminada por outras bactérias
Aplicação intramuscular não esterilizada
Infecções dentárias
Úlceras de extremidades em diabéticos
Cirurgias abdominais com infecções e necrose
Manipulação de cordão umbilical

TABELA 2 Fatores de risco para evolução desfavorável

Período de incubação < 7 dias (principalmente se < 48 horas)
Rápida progressão (deterioração clínica em < 48 horas)
Idade > 60 anos
Comorbidades graves associadas
Complicações infecciosas, respiratórias, hemodinâmicas ou renais na admissão

ACHADOS CLÍNICOS

O tétano pode ser classificado em acidental (generalizado, localizado ou cefálico) ou neonatal e iremos comentar cada uma dessas formas posteriormente neste capítulo.

O período de incubação do tétano pode ser tão curto quanto 1-2 dias ou tão longo como 2-3 meses, com a maioria dos casos ocorrendo entre 3 e 21 dias (média de 7 a 10 dias) após a exposição. O período de incubação é tipicamente menor no tétano neonatal. Aparecimento de sintomas com < 7 dias da exposição é um fator prognóstico de pior evolução, principalmente se o período for menor que 48 horas. A inoculação de esporos em locais do corpo distantes do sistema nervoso central (p. ex., as mãos ou pés) resulta em um período de incubação mais longo do que a inoculação perto do sistema nervoso central (p. ex., cabeça ou pescoço).

A forma clínica mais comum e grave do tétano é o tétano generalizado. O trismo, que é a contração vigorosa do masseter, está presente em mais de 50% dos pacientes na apresentação. Pode progredir para envolvimento da musculatura cervical, com disfagia e contratura de ombros, dorso e, posteriormente, de musculatura abdominal e região proximal de membros inferiores e superiores, poupando musculatura distal de mãos e pés. Os pacientes apresentam dificuldade significativa para abrir a mandíbula.

Após o aparecimento do trismo, os pacientes costumam evoluir com rigidez e dor da musculatura cervical, disfagia (intensa, progressiva, levando a incapacidade de alimentação oral), contratura de

ombros e dorso. Os espasmos são dolorosos e progressivamente mais frequentes e intensos. As contrações são extremamente dolorosas e intensas, a ponto de poderem causar fraturas e prejudicar a ventilação do paciente.

Como os pacientes com tétano não têm alteração da consciência, tanto as contrações tônicas quanto os espasmos são intensa e progressivamente dolorosos. Os espasmos tetânicos podem ser desencadeados por ruídos altos ou outros estímulos sensoriais, como o contato físico, sons ou a luz; durante a evolução mesmo estímulos mínimos podem desencadear os espasmos. Achados clínicos clássicos de tétano incluem torcicolo espasmódico, opistótono, riso sardônico, disfagia, períodos de apneia por obstrução das vias aéreas por contração muscular e abdome em tábua. A Tabela 3 sumariza estes achados.

Os pacientes com tétano generalizado normalmente têm sintomas de hiperatividade autonômica que podem se manifestar nas fases iniciais como irritabilidade, agitação, sudorese e taquicardia. Os pacientes apresentam frequentemente disautonomia significativa, com alternância de períodos de hipotensão com hipertensão significativa e arritmias.

Ocasionalmente o tétano se manifesta de forma localizada, com espasmos tônicos em uma extremidade ou região do corpo. Essa forma de manifestação se denomina tétano localizado, que muitas vezes, mas não invariavelmente, se transforma em tétano generalizado. O diagnóstico do tétano local pode ser difícil. Por exemplo, em casos raros, pacientes com tétano precoce desenvolvem rigidez abdominal em tábua, que pode ser confundida com um abdome agudo cirúrgico.

Uma das formas mais importantes de tétano localizado é o chamado tétano cefálico, que ocorre em pacientes com ferimentos em cabeça e pescoço. Os pacientes inicialmente podem apresentar apenas sintomas envolvendo pares de nervos cranianos. Os pacientes com tétano cefálico apresentam-se com manifestações que podem ser difíceis de serem reconhecidas, podendo causar disfagia, trismo e neuropatias focais cranianas, que podem levar ao diagnóstico de acidente vascular cerebral. O nervo facial é o mais comumente envolvido no tétano cefálico, mas o envolvimento dos nervos cranianos VI, III, IV e XII pode também ocorrer por si só ou em combinação com os outros.

A gravidade e as manifestações clínicas de tétano podem variar de caso a caso, dependendo da quantidade de toxina tetânica que atinge o sistema nervoso central. Os sintomas e sinais podem progredir em um máximo de duas semanas após o início da doença. A gravidade está relacionada com o período de incubação da doença e o intervalo a partir do início dos sintomas ao aparecimento de espasmos; quanto maior o intervalo, mais brandas as características clínicas de tétano. Além disso, a doença pode ser mais leve em pacientes com vacinação preexistente. Os efeitos induzidos pela toxina do tétano são de longa duração, porque a recuperação exige o crescimento de novos terminais dos nervos axonais. A duração usual das manifestações clínicas do tétano é de 4 a 6 semanas. Complicações do tétano incluem fraturas ósseas, principalmente em vértebras, por conta dos espasmos musculares, incapacidade de ventilar e até mesmo parada respiratória. A disautonomia pode causar choque circulatório, hipertensão, rabdomiólise, hemorragia digestiva e arritmias.

Outra forma de tétano é o tétano neonatal. Ele tipicamente ocorre em crianças de 5 a 7 dias após o nascimento (3 a 24 dias). O início da doença é geralmente mais rápido no tétano neonatal e pode progredir ao longo de horas, ao invés de dias, provavelmente porque o comprimento das fibras axonais é proporcionalmente menor em crianças.

O tétano neonatal apresenta-se inicialmente com a recusa da criança em se alimentar e dificuldade de abrir a boca devido ao trismo. A criança, após sugar o leite, apresenta contração muscular significativa dos músculos faciais, que pode resultar no sorriso sardônico. As mãos são muitas vezes apertadas, os pés tornam-se dorsiflexionados e o tônus muscular aumenta. Conforme a doença progride, os neonatos se tornam rígidos e opistótono (espasmo de extensores da coluna vertebral) se desenvolve.

TABELA 3 Sinais e sintomas característicos do tétano

Riso sardônico: envolvimento da musculatura facial
Opistótono: contratura da musculatura dorsal
Períodos de apneia: contratura da musculatura torácica e faríngea
Torcicolo
Rigidez nucal
Abdome rígido como tábua
Disfagia

EXAMES COMPLEMENTARES E DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de tétano é clínico e muitas vezes evidente. O tétano deve ser suspeitado quando há uma história de lesão de risco e uma história de imunização inadequada para o tétano. No entanto, por vezes, o tétano pode ser confundido com outros processos. Os exames laboratoriais no tétano costumam ser inespecíficos e são realizados principalmente para monitorar complicações da doença. A CPK, por exemplo, deve ser colhida para avaliar possibilidade de rabdomiólise associada; sugere-se que seja colhida diariamente para monitorizar lesão muscular grave associada a doença ou ao uso de bloqueadores neuromusculares.

Outros exames incluem hemograma completo, eletrólitos e função renal. Os pacientes podem apresentar leucocitose devido ao estresse associado à doença e potenciais complicações infecciosas.

A coleta de liquor não é realizada de rotina, mas pode ser considerada se suspeita de meningoencefalite e costuma estar dentro dos parâmetros de normalidade. Exames de imagem eventualmente realizados, como tomografia de crânio e ressonância magnética, também se encontram normais.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O tétano pode às vezes ser confundido com distonias induzidas por drogas, como as causadas por fenotiazinas e metoclopramida, entre outras medicações. As distonias induzidas por drogas muitas vezes produzem desvio acentuado dos olhos, que não costuma ocorrer no tétano, e a ausência de contração muscular tônica entre espasmos fala contra o diagnóstico de tétano. A administração de um agente anticolinérgico como a benzotropina geralmente elimina os espasmos em distonias induzidas por drogas, mas não tem efeito em pacientes com tétano.

Infecções dentárias podem produzir trismo, em geral quando existe a presença de um abscesso dentário, nesses casos a doença não costuma ter progressão.

O envenenamento por estricnina devido à ingestão de veneno de rato pode produzir uma síndrome clínica semelhante ao tétano.

Os pacientes com síndrome neuroléptica maligna podem se apresentar com sintomas de instabilidade autonômica e rigidez muscular. No entanto, a presença de febre, estado mental alterado e recente introdução de um agente neuroléptico geralmente faz a distinção com o tétano.

A síndrome da pessoa rígida é uma desordem neurológica rara caracterizada por rigidez muscular grave. A ausência de trismo ou espasmos faciais e resposta rápida a benzodiazepínicos costumam diferenciá-la do tétano.

A Tabela 4 sumariza os principais diagnósticos diferenciais do tétano.

TRATAMENTO

As diretrizes recomendam que todos os pacientes com diagnóstico de tétano sejam internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Os pacientes devem ser monitorizados e mantidos com medidas de suporte, sendo recomendado manejo precoce e agressivo das vias aéreas. As evidências em relação ao tratamento específico do tétano infelizmente são fracas.

Os principais objetivos no manejo de pacientes com tétano incluem:

- Interromper a produção de toxinas.
- Neutralização da toxina não ligada.
- Manejo de vias aéreas.
- Controle de espasmos musculares.
- Manejo da disautonomia.
- Cuidados de suporte.

É recomendado o uso de imunoglobulina antitetânica (IGHAT) ou do soro antitetânico (SAT) para evitar a progressão da doença. A preferência é pela imunoglobulina antitetânica humana (IGATH) via intramuscular profunda 500 a 5.000 UI (infiltrar parte da dose perto da ferida não é mais recomendado em diretrizes). Alternativamente utiliza-se o SAT em dose de 20.000 a 30.000 UI IM (aplicação em 2 grupos musculares diferentes e recomenda-se o uso profilático de anti-histamínicos, como a difenidramina).

Após a utilização da IGATH pode-se proceder a desbridamento da ferida para erradicar esporos e tecido necrosado, eliminando, assim, a produção de toxinas. Esse passo só pode ser realizado após o uso da IGATH (1-6 horas após) devido ao risco de liberação de toxinas não neutralizadas, piorando o quadro clínico do paciente.

O tétano é uma das poucas doenças bacterianas que não conferem imunidade após a recuperação da doença aguda, assim todos os pacientes com tétano devem receber a imunização ativa com um total de

TABELA 4 Principais diagnósticos diferenciais do tétano acidental

Doença	Características que diferenciam do tétano
Distonia por drogas (metoclorpramida, fenotiazinas...)	Desvio acentuado dos olhos em relação ao tétano e sem contração tônica fora dos espasmos
Infecções dentárias (apenas trismo)	Causam apenas trismo, sem antecedente de lesão de risco, sem progressão da doença
Envenenamento por estricnina	Histórico de exposição. Ausência de trismo entre os espasmos
Síndrome neuroléptica maligna	Os pacientes costumam ter febre e estado mental alterado
Síndrome da pessoa rígida	Ausência de trismo e resposta mais rápida ao uso de benzodiazepínicos
Condições psiquiátricas (catatonia herbefrênica)	
Meningite	Pode cursar com opistótono, mas o estado mental costuma estar alterado e febre é quase sempre presente e em altas temperaturas
Raiva	História de mordedura por animais. Presença de convulsões, paciente sem trismo. Ocorre alteração comportamental significativa
Trismo por doenças orofaríngeas	Não costuma ter progressão da doença
Doença do soro	Pode causar trismo por artrite temporomandibular secundária, mas cursa com lesões cutâneas e linfonodomegalia
Histeria ou conversão	Espasmos não intensos. Quando o paciente se distrai, desaparecem as contrações
Condições que causam abdome agudo	Podem cursar com abdome em tábua, sem as outras manifestações da doença

três doses da vacina dT, com pelo menos duas semanas de intervalo, com início imediatamente após o diagnóstico. O toxoide tetânico deve ser administrado em um local diferente da imunoglobulina específica para o tétano. A vacina contra coqueluche, tétano e difteria (dTpa) pode ser usada em vez de dT, mas, se usada, as recomendações para essa formulação são de apenas uma dose em adultos, exceto em gestantes, que devem receber dTpa durante cada gestação.

Terapia antibiótica é recomendada na maioria dos pacientes. O metronidazol (500 mg por EV 6/6 ou 8/8 h) é o tratamento preferido para o tétano, mas penicilina G (2 a 4 milhões de unidades de EV 4/4 ou 6/6 h) é uma alternativa segura e eficaz. A duração do tratamento recomendada é de 7 a 10 dias. Em estudos não houve diferença da mortalidade com metronidazol em comparação com a penicilina. A preferência pelo metronidazol em relação à penicilina se deve a fatores como o antagonismo central de GABA, que ocorre com a penicilina e sua ação potencial em aumentar o efeito estimulatório da toxina tetânica.

Em infecções mistas, cefalosporinas como a cefazolina (1 a 2 g EV 8/8 h), cefuroxima (2 g EV 6/6 h) ou ceftriaxona (1 a 2 g EV 24 h) são opções.

O controle dos espasmos musculares é importante, pois são uma ameaça à vida, uma vez que podem causar insuficiência respiratória, levar a aspiração e induzir exaustão no paciente. Vários medicamentos podem ser usados para controlar esses espasmos. Atenção para o controle de luz ou som na unidade de internação é fundamental na profilaxia dos espasmos musculares. Com o uso dos bloqueadores neuromusculares, essas medidas diminuíram de importância. Os benzodiazepínicos são a medicação de escolha para o controle dos espasmos. O diazepam é a medicação recomendada em diretrizes, mas o midazolam tem a vantagem teórica de menor risco de acidose lática. A dose usual de diazepam é de cerca de 30 mg EV em 24 h, dada em doses de 5 mg a cada 4 horas, mas doses superiores a 120 mg ao dia podem ser necessárias. A dose de midazolam é de 5-15 mg/kg por hora ou conforme a necessidade. Pacientes em uso de altas doses de benzodiazepínicos necessariamente precisam estar em suporte ventilatório invasivo.

Opções aos benzodiazepínicos incluem o baclofeno, via intratecal (preferencial) na forma de *bolus* de 1.000 mcg ou de infusão contínua. A ação do baclofeno é estimulando os receptores pós-sinápticos beta-GABA. O propofol também pode ser utilizado para controle de espasmos e rigidez muscular; seu uso prolongado tem sido associado a acidose láctica, hipertrigliceridemia e disfunção

pancreática, assim os benzodiazepínicos ainda são a primeira escolha.

Os agentes bloqueadores neuromusculares são utilizados quando a sedação com os benzodiazepínicos não atinge controle dos espasmos. Rocurônio é a primeira escolha na dose de 1 mg/kg ou vecurônio 0,01 mg/kg em *bolus* e depois de 3 minutos dose de 0,15 mg/kg; essas medicações são menos suscetíveis a causar disfunção autonômica. O pancurônio, um agente de longa ação, era utilizado tradicionalmente, mas como inibe a recaptação de adrenalina pode piorar a instabilidade hemodinâmica, devendo ser evitado.

A traqueostomia é indicada precocemente nesses pacientes após a ventilação mecânica, pois eles podem ficar semanas em ventilação mecânica e o manejo de vias aéreas deles, como já comentado no capítulo, deve ser agressivo.

Em pacientes com hipotensão, o tratamento inicial é com soluções isotônicas.

Em pacientes com disfunção autonômica, várias medicações foram testadas, mas apenas o tratamento com sulfato de magnésio foi estudado em um estudo clínico randomizado no tétano, com dose inicial de 40 mg/kg ao longo de 30 minutos, seguida pela infusão contínua, de 2 g por hora para pacientes com mais de 45 kg ou 1,5 g por hora para pacientes ≤ 45 kg. A medicação diminui a necessidade de ventilação mecânica e necessidade de drogas para controlar espasmos musculares e disfunção autonômica e é recomendada hoje como parte do tratamento dos pacientes com tétano.

O betabloqueio com labetalol (0,25 a 1,0 mg/min) é administrado com frequência devido à sua ação alfa e betabloqueadora. O betabloqueio isolado com propranolol deve ser evitado por causa de relatos de morte súbita com a medicação. A clonidina pode ser utilizada em dose de 0,3 mg 8/8 h via oral ou sonda. O sulfato de morfina (0,5 a 1,0 mg/kg por hora por infusão intravenosa contínua) pode ser utilizado para controlar a disfunção autonômica, bem como para induzir a analgesia.

Em pacientes com tétano grave, imobilidade prolongada na UTI é comum, com o paciente podendo permanecer em ventilação mecânica por semanas. Tais pacientes estão predispostos a infecções hospitalares, úlceras de decúbito, estenose traqueal, hemorragia gastrointestinal e doença tromboembólica. A profilaxia de tromboembolismo com heparina não fracionada, heparina de baixo peso molecular ou outros anticoagulantes deve ser administrada precocemente. A profilaxia de úlcera de estresse pode ser prescrita em pacientes em ventilação mecânica com bloqueadores H2 ou inibidores da bomba de prótons. A fisioterapia deve ser iniciada assim que os espasmos cessarem, para evitar sequelas da imobilização prolongada.

PROFILAXIA

A profilaxia do tétano após um ferimento tem uma abordagem específica. A imunização de mulheres grávidas ou em idade fértil reduz a mortalidade do tétano neonatal em cerca de 94%. Melhorar a higiene durante o parto domiciliar no mundo em desenvolvimento também pode desempenhar um papel importante na prevenção do tétano neonatal. A Tabela 5 sumariza a profilaxia desses pacientes.

INDICAÇÕES DE INTERNAÇÃO, TERAPIA INTENSIVA E SEGUIMENTO

Todos os pacientes com tétano devem ser internados em UTI. Os pacientes com sequelas podem necessitar de seguimento em longo prazo.

TABELA 5 Profilaxia de tétano

	Imunizado	Imunização entre 5 e 10 anos	Sem imunização adequada ou *status* desconhecido
Ferimentos superficiais e limpos	Sem condutas específicas, além dos cuidados locais e higiene adequada	Sem condutas específicas, além dos cuidados locais e higiene adequada	Vacina dT 0,5 mL IM, encaminhar para outras doses
Ferimentos profundos ou contaminados	Sem condutas específicas, além dos cuidados locais e higiene adequada	Vacina dT 0,5 mL IM, encaminhar para outras doses	IGHAT 250 U IM Vacina dT 0,5 mL IM, encaminhar para outras doses

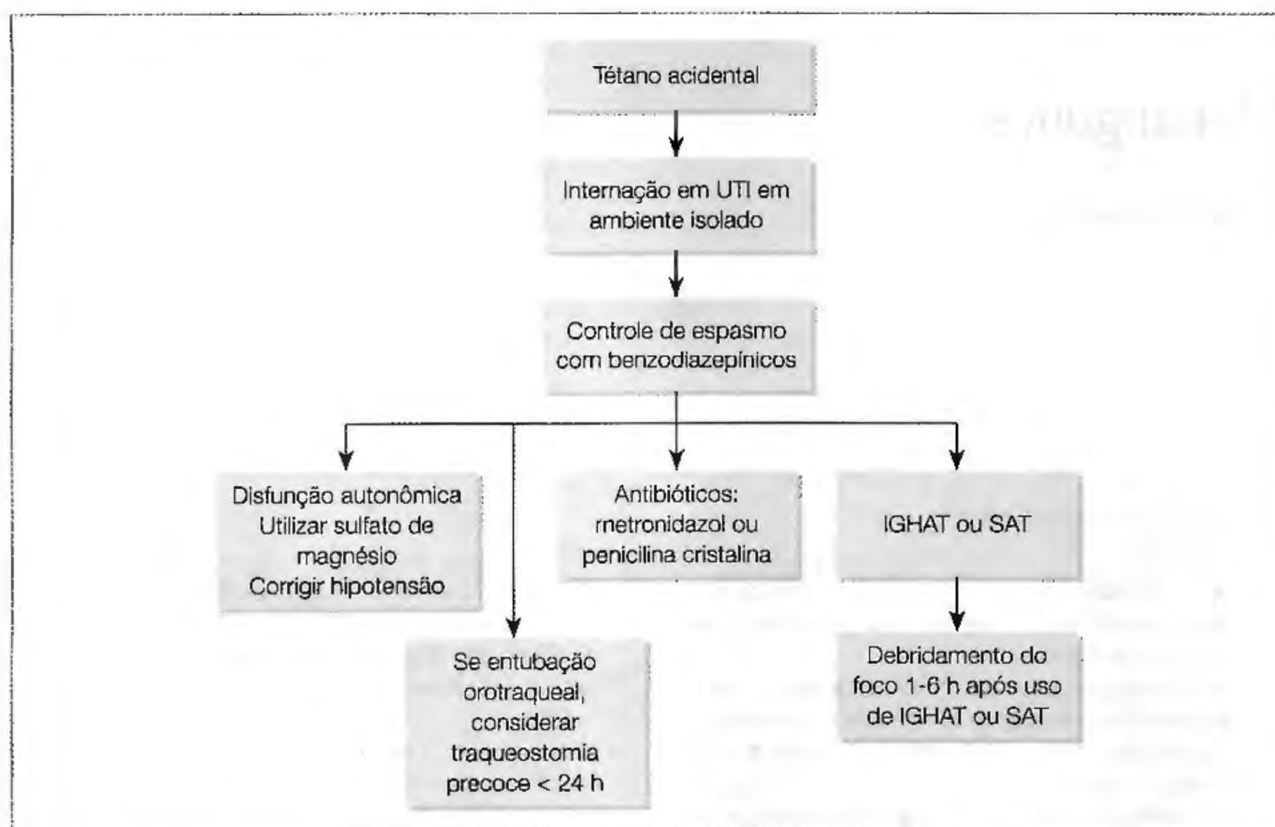


FIGURA 1 Manejo do tétano acidental.

LITERATURA RECOMENDADA

1. American Academy of Pediatrics. Tetanus. 2015. Report of the Committee on Infectious Diseases.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Guia de vigilância epidemiológico do Ministério da Saúde. Tétano acidental. Brasília: Ministério da Saúde. 2005.
3. Cook TM, Protheroe RT, Handel JM. Tetanus: a review of the literature. Br J Anaesth. 2001;87(3):477-87.
4. Lisboa T, et al. Diretrizes para o manejo de tétano acidental em adultos. Rev Brasil Ter Inten. 2011;23(4):394-409.
5. Sexton DJ. Tetanus. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 27 abr. 2018.
6. Tejpratap SP, Tiwari MD. Tetanus. In: Roush SW, Baldy LM (eds.). Manual for the surveillance of vaccine – preventable diseases. 6. ed. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2008. Disponível em: http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt16-tetanus.html.
7. Thwaites CL, Farrar JJ. Preventing and treating tetanus. BMJ. 2003;326:117.

61

Chikungunya

Rodrigo Antonio Brandão Neto

Pontos importantes

- A febre Chikungunya tem o mesmo vetor da dengue e rapidamente está se alastrando pelo continente americano.
- A maioria dos casos é sintomática e cursa com febre alta e poliartralgias simétricas e intensas.
- O quadro pode durar semanas e meses com artralgia limitante.
- As alterações laboratoriais são inespecíficas, como linfopenia e plaquetopenia.
- O período de incubação é de 3 a 7 dias após a picada do mosquito, e a maioria dos pacientes é sintomática.
- O padrão-ouro para o diagnóstico é a cultura viral ou isolamento do vírus por RT-PCR.
- Presença de IgM na fase aguda ou aumento de 4 vezes em títulos de IgG podem confirmar o diagnóstico.
- O tratamento é apenas com medidas de suporte, complicações hemorrágicas são muito raras; a mortalidade é baixa e ocorre principalmente em idosos.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

A febre Chikungunya (CHIKF) é uma doença causada por um arbovírus RNA, pertencente ao gênero *Alphavirus* e da família *Togaviridae*. Endêmica no oeste africano, ela é transmitida pelo mesmo vetor da dengue: o mosquito *Aedes Aegypti*.

A CHIKF se torna importante em nosso meio por causa da possibilidade de uma epidemia em nosso país devido ao rápido alastramento da doença, com o primeiro caso de transmissão local no hemisfério ocidental em 2013 e o vetor em comum com a dengue.

Identificado pela primeira vez na Tanzânia, o vírus Chikungunya é originário da África Ocidental. Posteriormente alastrou-se pela África, Sudoeste Asiático e Índia, sendo o primeiro caso ocorrido fora do continente africano identificado na Tailândia em 1958. Na África, o vírus é mantido na natureza por um ciclo silvestre, que envolve primatas selvagens e mosquitos que habitam a floresta. O vírus, posteriormente, chegou na Ásia, onde a transmissão ocorreu sobretudo através do *Aedes aegypti* e, em menor grau, por meio de um mosquito *Aedes albopictus*.

EPIDEMIOLOGIA

A doença foi documentada pela primeira vez sob a forma de um surto na Tanzânia. Após a identificação inicial do vírus, surtos esporádicos continuaram a ocorrer na África Central e Sul, mas pouca atividade foi relatada após os meados da década de 1980.

Em 2004, no entanto, um surto originado na costa do Quênia posteriormente se espalhou pela primeira vez fora da África continental para Camarões e Reunion Island, nesta última envolvendo cerca de um terço da população. A rápida propagação dessa epidemia foi atribuída a uma mutação que permitiu um aumento da infectividade para um segundo vetor, o mosquito *A. albopictus*. Esse fenômeno possibilitou uma maior transmissão da doença, pois o *A. albopictus*, ou "tigre asiático", é capaz de infectividade maior em comparação com o *Aedes aegypti*. O *Aedes albopictus* tem ampla distribuição em regiões temperadas, o que tornou possível para

o vírus espalhar-se, nos dois anos seguintes, para outras regiões, incluindo áreas da Europa.

O vírus espalhou-se posteriormente para várias outras ilhas do Oceano Índico e outras partes do mundo. A epidemia também se alastrou, a partir das ilhas do Oceano Índico, para a Índia, onde grandes surtos ocorreram em 2006. O surto na Índia continuou em 2010, resultando em milhões de novos casos que aparecem nas áreas em que não haviam sido relatados antes casos autóctones. A doença agora é relatada pela OMS em quase 40 países de várias regiões, incluindo o Sudeste Asiático.

Em agosto de 2014 já eram relatados mais de 500.000 casos confirmados de febre Chikungunya no continente americano. No Brasil foram notificados perto de 200.000 casos prováveis em 2017, com incidência de 89,5 casos a cada 100.000 habitantes, o que representa uma queda em relação a anos anteriores, sendo o estado do Ceará particularmente afetado.

FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da doença ainda não é completamente conhecida, mas apresenta similaridades com a dengue. As células epiteliais e endoteliais, fibroblastos e macrófagos são os tipos celulares mais suscetíveis às ações do vírus. A entrada do vírus nas células ocorre por endocitose; uma vez no compartimento intracelular, o vírus exerce efeito citopático, induzindo a apoptose.

Não existe imunidade populacional contra a doença, mas uma vez adquirida a imunidade individual, esta é prolongada.

Durante a infecção, ocorre uma reação inflamatória com grande produção de interferon do tipo 1, o que explica parte de suas manifestações. Nos primeiros dias de infecção também é descrito que humanos evoluem com viremia importante, o que facilita a transmissão, pois os mosquitos são facilmente infectados ao picar humanos nesta fase.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O período de incubação após a picada do mosquito *Aedes* é de 3 a 7 dias (intervalo de 1 a 14 dias). Nem todos os indivíduos infectados com o vírus desenvolvem sintomas, mas a proporção de indivíduos sintomáticos é alta, variando de 60 a 97% em diferentes estudos.

A doença de Chikungunya pode se manifestar nas formas aguda, subaguda ou crônica. Na fase aguda, um caso é suspeito quando um paciente apresenta início agudo de febre superior a 38,5°C e artralgia significativa ou artrite não explicada por outras condições médicas ou por um paciente que tenha residido ou visitado áreas endêmicas em um período de até 2 semanas antes do início dos sintomas.

A febre pode ser contínua ou intermitente e pode ser alta (acima de 40°C) com duração usual de 1 a 5 dias (pode variar de 1 a 10 dias); e a defervescência não está associada com a piora dos sintomas, em contraste com infecções pelo vírus da dengue.

Pouco depois do início da febre, a maioria das pessoas infectadas desenvolve poliartralgias graves, envolvendo de 10 ou mais articulações, sendo simétrica em 60 a 80% dos casos. As dores articulares são geralmente simétricas e ocorrem mais frequentemente em punhos, cotovelos, dedos, joelhos e tornozelos, mas também podem afetar articulações proximais, sendo descritas em articulações das mãos e punhos em 50 a 80% dos casos. As artralgias tendem a ser mais intensas no período matutino e são aliviadas por atividade física leve. Edema articular secundário à tenossinovite pode ser visto em alguns casos. As artralgias são frequentemente incapacitantes devido a dor, hipersensibilidade, edema e rigidez articular. As artralgias de extremidades inferiores podem ser incapacitantes, resultando em dificuldade em deambular com caminhar lento, de base ampla, andar vacilante e inclinado usualmente para a frente, que pode persistir por meses e é uma manifestação característica que inclusive inspirou o nome da doença.

Um exantema maculopapular transitório ocorre normalmente de 2 a 5 dias após o início da febre em aproximadamente 40-75% dos casos. É tipicamente maculopapular, envolvendo o tronco e extremidades, mas também pode incluir as palmas das mãos, plantas dos pés e a face.

Prurido significativo é descrito em cerca de 25% dos pacientes; ocorre em geral após 3 dias do início dos sintomas, persistindo até o sétimo dia de evolução. Outras lesões cutâneas identificadas durante surtos recentes incluem lesões vesículo-bolhosas com descamação, úlceras aftosas e lesões vasculíticas.

Linfadenopatia, por sua vez, ocorre em cerca de 10 a 40% dos casos e envolve principalmente linfonodos cervicais.

São relatadas ainda manifestações hemorrágicas, incluindo hematêmese e melena. Esses sintomas são mais raros que na dengue e alguns desses casos também exibiram títulos crescentes concomitantes de anticorpos para dengue, o que torna difícil atribuir as manifestações ao vírus Chikungunya isoladamente. Outros sinais e sintomas pouco relatados incluem cefaleia, dor retro-orbital, náuseas, vômitos, síndrome meníngea, conjuntivite, uveíte, retinite e encefalopatia aguda.

A fase aguda geralmente dura de 3 a 10 dias. A doença subaguda ocorre de 2 a 3 meses após a infecção e se caracteriza pelo reaparecimento da poliartrite distal associada a rigidez matinal e, por vezes, tenossinovite importante e desenvolvimento de fenômenos vasculares transitórios, como o fenômeno de Raynaud.

A maioria dos pacientes ainda se queixa de sintomas depressivos, fadiga geral e fraqueza. Em pacientes com sintomas persistentes, uma série mostrou que 90% dos pacientes afetados apresentaram crioglobulinemia.

A forma crônica da doença caracteriza-se pela persistência das artralgias por mais de 3 meses. A doença raramente pode evoluir com artropatia destrutiva que se assemelha a artrite psoriática, em alguns casos. Os sintomas podem persistir por mais de 2 anos e até 80% dos pacientes apresentam sintomas 3 meses após a infecção. Alguns fatores são associados com risco para desenvolvimento de doença prolongada, como: idade maior que 45 anos, distúrbios articulares e outras doenças preexistentes.

A morte pela infecção é rara, ocorrendo em menos de 1% dos casos, sendo mais comum em pacientes com mais de 65 anos de idade.

Em gestantes as infecções pelo vírus não têm pior prognóstico. Infecções durante a gestação não parecem resultar na transmissão do vírus para o feto, mas em até 40% dos casos pode ocorrer transmissão vertical se a gestante estiver virêmica no momento do parto, o que resulta para o feto em complicações neonatais, incluindo a doença neurológica, hemorragias e doença do miocárdio. A Tabela 1 resume a frequência das principais manifestações da Chikungunya.

TABELA 1 Manifestações clínicas da Chikungunya

Manifestação	Frequência
Febre	76-100%
Poliartralgia	71-100%
Cefaleia	50-70%
Exantema	28-77%
Estomatite	25%
Úlceras orais	15%
Hiperpigmentação	20%
Dermatite esfoliativa	5-10%

EXAMES COMPLEMENTARES

As alterações laboratoriais mais comuns associadas com a infecção pelo vírus Chikungunya são linfopenia e plaquetopenia, mas, ao contrário da dengue, neutropenia não costuma ocorrer.

Elevações de enzimas hepáticas, usualmente menores que 3 vezes o limite superior da normalidade, também são frequentes e inespecíficas.

O diagnóstico laboratorial é realizado pelo isolamento do vírus por RT-PCR, ou pela sorologia. O isolamento do vírus é o padrão-ouro para o diagnóstico. É possível de ser realizado a partir de amostras de soro de pacientes com infecção por até 8 dias.

O RT-PCR é atualmente o método mais sensível e rápido para detectar a doença de Chikungunya e, portanto, mais comumente utilizado para o diagnóstico e confirmação da infecção. O RT-PCR pode detectar o vírus a partir de amostras colhidas na primeira semana de infecção. O RT-PCR em tempo real tem alta sensibilidade e seus resultados podem estar disponíveis a partir de 1 a 2 dias.

Para o diagnóstico sorológico, o exame deve ser realizado imediatamente após o início dos sintomas e uma segunda amostra deve ser colhida após 10 a 14 dias do início da doença. O diagnóstico sorológico pode ser feito pela demonstração de um aumento de 4 vezes nos títulos de anticorpos IgG específicos em soros de fase aguda e convalescentes.

Alternativamente, a demonstração de anticorpos IgM (MAC-ELISA) específicos para Chikungunya na fase aguda pode ser útil. Se confirmação adicional for necessária, ela pode ser feita por meio de ensaios de neutralização e de inibição da hemaglutinação.

O diagnóstico depende da combinação de achados clínicos e laboratoriais. A Tabela 2 resume esses critérios diagnósticos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Inclui outras doenças infecciosas, principalmente a dengue. A leptospirose e a malária também são associadas a quadro febril, mialgias e têm antecedente

TABELA 2 Critérios diagnósticos para febre Chikungunya

Diagnóstico	Critério
Caso suspeito	Febre de instalação abrupta, com calafrios e artralgias, que persiste por semanas a meses
Caso provável	Caso suspeito e: ▪ Viagem para local com epidemia ▪ Exclusão de malária, dengue e outras causas de febre com artralgias
Caso confirmado	Pelo menos 1 dos seguintes: ▪ Isolamento de vírus em cultura ▪ RNA do vírus detectado por RT-PCR ▪ Ac IgM positivo na fase aguda ou convalescença ▪ Ac IgG com aumento de 4 x em seus títulos em 3-4 semanas

epidemiológico por vezes semelhante, além de alterações de enzimas hepáticas semelhantes. Quadros de febre hemorrágica também são um diagnóstico diferencial, mas essas manifestações na febre Chikungunya são raras e autolimitadas. A Tabela 3 discute os principais diagnósticos diferenciais.

TRATAMENTO

Não existe terapia antiviral específica disponível para Chikungunya, e o prognóstico na maioria dos casos é bom. Recomendam-se repouso no leito nos primeiros dias e sintomáticos para dor e febre. O paracetamol é a droga de escolha com a utilização de outros analgésicos; se o paracetamol não for suficiente, outras medicações, incluindo opioides, podem ser utilizadas. A aspirina deve ser evitada devido aos efeitos colaterais gastrointestinais e síndrome de Reye. Anti-inflamatórios não esteroidais ou corticosteroides podem ter benefício no alívio da dor, mas deve-se ponderar seus riscos em relação aos benefícios específicos para o paciente. Alguns autores recomendam o uso de cloroquina devido à sua capacidade de diminuir a inflamação em pacientes crônicos, mas não existe evidência de benefício real.

PREVENÇÃO

Não existe vacina disponível, e a melhor prevenção é a proteção contra as picadas de mosquito.

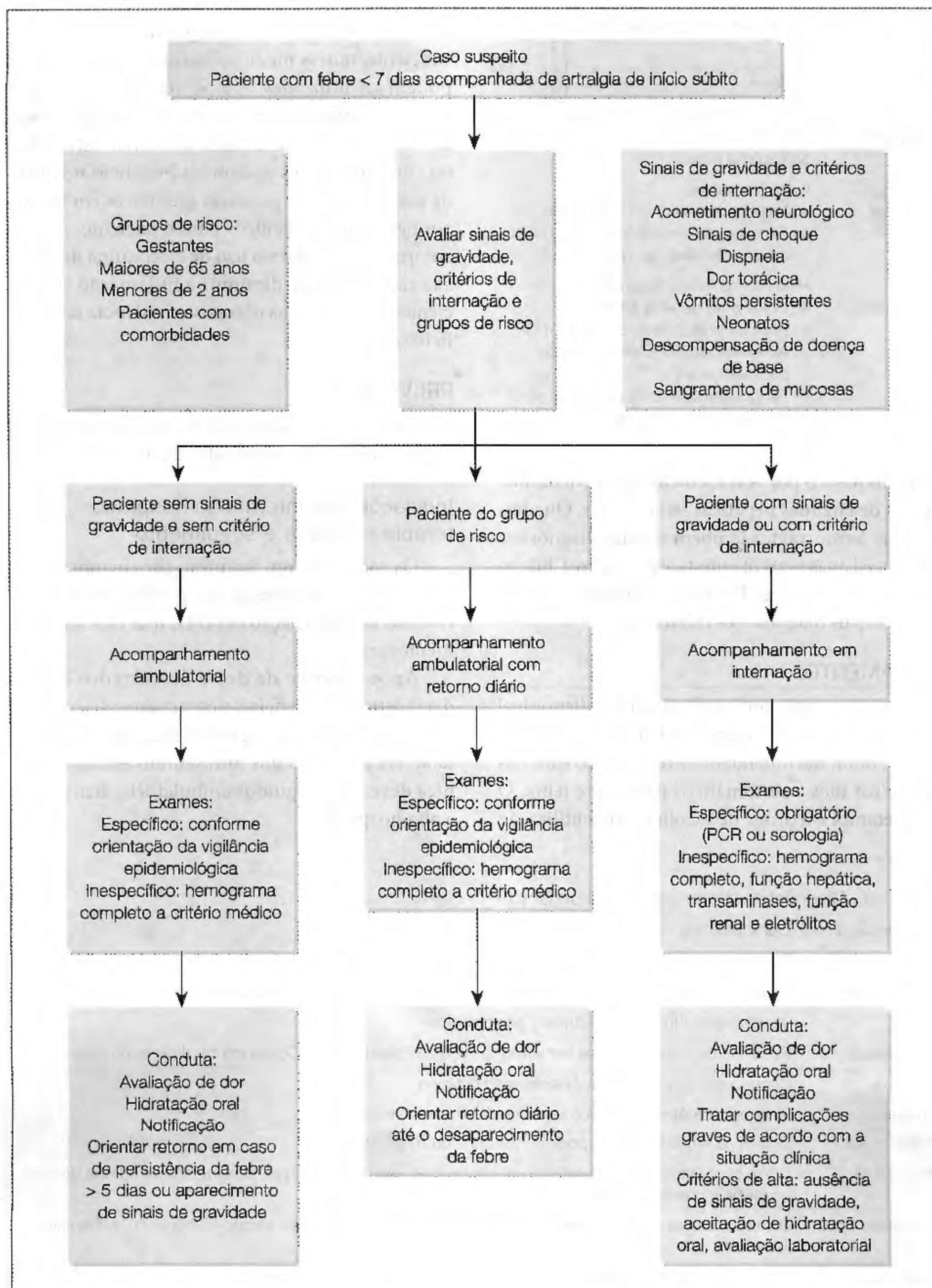
Indicações de internação hospitalar, terapia intensiva e seguimento

Os pacientes com manifestações hemorrágicas necessitam de internação hospitalar, devendo ser considerada internação em UTI, mas elas são felizmente raras.

Após controle da dor e descartados outros diagnósticos diferenciais potencialmente com risco à vida, os pacientes podem receber alta hospitalar. Os pacientes que apresentam artralgia crônica devem ser seguidos ambulatorialmente após a alta hospitalar.

TABELA 3 Diagnóstico diferencial da Chikungunya

Diagnóstico	Característica
Dengue	Também transmitida pelo mosquito *Aedes*, evolui com quadro hemorrágico mais grave e frequente
Febre do Nilo	Ocorre principalmente em imunossuprimidos: ocorrência na Ásia, África e algumas partes da Europa
Ebola	Viagens para África, manifestações hemorrágicas
Hantavírus	Pode evoluir com síndromes hemorrágicas ou cardiopulmonares. Ocorre principalmente na Ásia
Rubéola	Contato com paciente com rubéola, *rash* cutâneo
Malária	Viagens para África ou outros locais epidêmicos, febre cíclica
Febre lassa	Ocorre na África ocidental, pode cursar com febre hemorrágica
Parvovírus	Cursa com eritema, principalmente em bochechas, além das artralgias, podem ocorrer aplasia de série vermelha e outras citopenias
Hepatites virais	Dores articulares mais limitadas, raramente cursam com hemorragia, exceto no contexto de hepatite fulminante
Caxumba	Autolimitada, quadro doloroso menos intenso, pode evoluir com orquite e parotidite
Leptospirose	Antecedente de contato com água de enchentes



Caso suspeito
Paciente com febre < 7 dias acompanhada de artralgia de início súbito
Grupos de risco:
Gestantes
Maiores de 65 anos
Menores de 2 anos
Pacientes com comorbidades
Avaliar sinais de gravidade, critérios de internação e grupos de risco
Sinais de gravidade e critérios de internação:
Acometimento neurológico
Sinais de choque
Dispneia
Dor torácica
Vômitos persistentes
Neonatos
Descompensação de doença de base
Sangramento de mucosas
Paciente sem sinais de gravidade e sem critério de internação
Paciente do grupo de risco
Paciente com sinais de gravidade ou com critério de internação
Acompanhamento ambulatorial
Acompanhamento ambulatorial com retorno diário
Acompanhamento em internação
Exames:
Específico: conforme orientação da vigilância epidemiológica
Inespecífico: hemograma completo a critério médico
Exames:
Específico: conforme orientação da vigilância epidemiológica
Inespecífico: hemograma completo a critério médico
Exames:
Específico: obrigatório (PCR ou sorologia)
Inespecífico: hemograma completo, função hepática, transaminases, função renal e eletrólitos
Conduta:
Avaliação de dor
Hidratação oral
Notificação
Orientar retorno em caso de persistência da febre > 5 dias ou aparecimento de sinais de gravidade
Conduta:
Avaliação de dor
Hidratação oral
Notificação
Orientar retorno diário até o desaparecimento da febre
Conduta:
Avaliação de dor
Hidratação oral
Notificação
Tratar complicações graves de acordo com a situação clínica
Critérios de alta: ausência de sinais de gravidade, aceitação de hidratação oral, avaliação laboratorial

FIGURA 1

LITERATURA RECOMENDADA

1. Charrel RN, de Lamballerie X, Raoult D. Chikungunya outbreaks – the globalization of vectorborne diseases. N Engl J Med. 2007;356:769.
2. Chevillon C, Briant L, Renaud F, Devaux C. The Chikungunya threat: an ecological and evolutionary perspective. Trends Microbiol. 2008;16:80.
3. Gibney KB, Fischer M, Prince HE, et al. Chikungunya fever in the United States: a fifteen year review of cases. Clin Infect Dis. 2011;52:e121.
4. Mavalankar D, Shastri P, Raman P. Chikungunya epidemic in India: a major public-health disaster. Lancet Infect Dis. 2007;7:306.
5. Moran A, et al. Epidemiology, clinical manifestations and diagnosis of Chikungunya fever: Lesson learned of a re--emerging epidemic. Indian J Dermatol. 2010;55(1):54-63.
6. Morens DM, Fauci AS. Chikungunya at the door – déjà vu all over again? N Engl J Med. 2014;371:885.
7. Nicoletti L, Ciccozzi M, Marchi A, et al. Chikungunya and dengue viruses in travelers. Emerg Infect Dis. 2008;14:177.
8. Rezza G, Nicoletti L, Angelini R, et al. Infection with chikungunya virus in Italy: an outbreak in a temperate region. Lancet. 2007;370:1840.
9. Staples JE, Breiman RF, Powers AM. Chikungunya fever: an epidemiological review of a re-emerging infectious disease. Clin Infect Dis. 2009;49:942.
10. Wattal C, Goel N. Infectious diseases emergencies in retuning travelers. Med Clin N Am. 2012;96:1225-55.
11. Weaver SC, Lecuit M. Chikungunya virus and the global spread of a mosquito-borne disease. N Engl J Med. 2015;372:1231.
12. Wilson ME. Chikungunya fever. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 13 abr. 2018.

62

Zika vírus

Rodrigo Antonio Brandão Neto

Pontos importantes

- O Zika vírus (ZKV) é um flavivírus transmitido pelo mosquito *Aedes aegypti*, o mesmo que transmite dengue e Chikungunya.
- Apenas 20% das infecções são sintomáticas.
- A principal manifestação é febre baixa (37,8-38,5°C).
- *Rash* maculopapular e conjuntivites não purulentas são frequentes.
- Artralgias são frequentes, mas menos intensas que na infecção por dengue ou Chikungunya.
- A presença de dois dos seguintes critérios deve levar à suspeita da doença: febre baixa (37,8-38,5°C), artralgias (principalmente se em mãos ou pés), *rash* maculopapular e conjuntivite não purulenta.
- A doença pode ser associada a complicações perinatais, como hidrocefalia, e neurológicas, como síndrome de Guillain-Barré.
- Alterações laboratoriais inespecíficas incluem leucopenia e plaquetopenias discretas e alterações de enzimas hepáticas.
- O diagnóstico pode ser realizado por RT-PCR nos primeiros 7 dias de manifestação. Após 4 dias, títulos de anticorpos neutralizantes IgM 4 vezes maiores que títulos da dengue também são diagnósticos.
- O tratamento é de suporte com analgesia, controle de temperatura e hidratação.
- Deve-se evitar o uso de aspirina e anti-inflamatórios.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

Descoberto em 1947 no sangue de um macaco na floresta de Zika em Uganda, o Zika vírus (ZKV) é um flavivírus da família *Flaviviridae*. O vírus tem como principal vetor o mosquito *Aedes aegypti*, o que explica a sua rápida disseminação no continente americano.

Inicialmente não se acreditava que o vírus causasse infecção em humanos, mas estudos mostraram a presença de anticorpos contra ele em mais de 6% da população de Uganda. Em humanos, a doença foi reconhecida pela primeira vez em 1953, na Nigéria, e só 13 casos dela foram descritos em mais de 50 anos. Em abril de 2007, um surto caracterizado por erupção cutânea, artralgia e conjuntivite foi relatado na ilha de Yap, na Micronésia, e nele foi identificado o ZKV. Posteriormente, foram identificados surtos na Polinésia em 2013/2014 e o vírus foi identificado no Brasil em maio de 2015, ocorrendo em mais de 27 países desde então. Estima-se que no Brasil a ocorrência seja de 440 mil a 1,5 milhão de casos.

EPIDEMIOLOGIA E TRANSMISSÃO

O ZKV foi isolado a partir de espécimes de *Aedes africanus*, *Aedes apicoargenteus*, *Aedes albopictus*, *Aedes luteocephalus*, *Aedes aegypti* e *Aedes vitattus*. O modo mais importante de transmissão identificado em nosso país é a picada do mosquito *Aedes aegypti*. O vírus também foi identificado na urina, no sangue, sêmen e leite materno, de modo que essas são vias possíveis de transmissão da infecção, embora ele só tenha aparecido uma vez no sêmen e não se saiba se é possível a transmissão sexual.

A infecção pelo ZKV teve um surto na Bahia, com estimativa de mais de 440 mil até 1,5 milhão de casos, como já comentado. Na Colômbia, em 2015 ocorreram mais de 50 mil casos de infecção pelo ZKV.

Em setembro de 2015, investigadores no Brasil notaram um aumento significativo de casos de nascidos com microcefalia, que foi compatível com infecção pelo ZKV, com pelo menos 4.500 casos de relação entre a infecção pelo ZKV e a microcefalia.

Também na Polinésia Francesa foi demonstrada a relação entre infecção pelo ZKV e alterações fetais, incluindo microcefalia.

FISIOPATOLOGIA

Após a transmissão do vírus pela picada do *Aedes aegypti* ou *Aedes albopictus*, demonstra-se que os ceratinócitos e os fibroblastos da pele são suscetíveis aos isolados de ZKV, e os vírus se replicam inicialmente em células dendríticas imaturas perto do local da circulação também suscetíveis à ação do vírus.

Posteriormente, o vírus chega aos linfonodos e, na sequência, causa viremia. Embora a replicação viral ocorra no citoplasma celular, um estudo sugeriu que os antígenos ZKV podem ser encontrados no núcleo das células infectadas. Até o momento, o ZKV tem sido detectado em sangue humano tão precocemente quanto no dia de início da doença; e o ácido nucleico viral foi detectado tão tardiamente quanto 11 dias após a transmissão. É descrita transmissão materno-fetal intrauterina e intraparto, mas ainda não existe descrição de transmissão pelo aleitamento materno, e a transmissão por via sexual é discutível.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O período de incubação da infecção é incerto, mas estima-se que seja de 4 a 11 dias. Cerca de 20-25% das infecções pelo ZKV são sintomáticas. Os pacientes sintomáticos costumam apresentar sintomas semelhantes aos da dengue, embora em geral menos intensos. O sintoma associado mais frequente é uma febre baixa entre 37,8 e 38,5°C, e usualmente é o único sintoma por 1 a 2 dias.

Um exantema maculopapular é descrito em aproximadamente 90% dos pacientes, ocorrendo, em geral, no segundo dia após o aparecimento da febre, que costuma ser acompanhada de mialgias e artralgia, sobretudo em mãos e pés, relativamente leves quando comparadas ao verificado na dengue ou na infecção pelo Chikungunya. A febre costuma ser baixa (menos de 38,5°C) e, juntamente com artralgias, é descrita em 65% dos pacientes. Uma conjuntivite não purulenta ocorre em 55 a 90% dos casos. Cefaleia retro-orbital é descrita em quase 40% dos casos, mas costuma ser menos intensa do que na dengue, assim como a astenia. As mialgias, por sua vez, ocorrem em aproximadamente 50% dos pacientes.

Vômitos são descritos em apenas 10% dos pacientes, e edema de membros inferiores pode ocorrer em até 20% dos casos. Diarreia, dor abdominal e ulcerações de mucosa são descritas, mas relativamente raras.

Complicações da doença incluem as meningoencefalites e a síndrome de Guillain-Barré, que podem ocorrer de 4 a 20 dias após o início do quadro febril, sendo bem mais frequentes do que em casos de dengue ou Chikungunya, o que ocorre por conta da suscetibilidade que as células dendríticas apresentam ao ZKV. As manifestações hemorrágicas, por sua vez, são muito raras, assim como o choque associado à infecção.

Foram desenvolvidos critérios diagnósticos para a infecção pelo ZKV, que incluem:

- Febre baixa (37,5 a 38,5°C).
- *Rash* maculopapular.
- Artralgias, principalmente nas mãos e nos pés.
- Conjuntivite não purulenta.

Devem estar presentes pelo menos duas dessas manifestações para a suspeita de infecção pelo ZKV. As diferenças clínicas entre a infecção pelo ZKV e outras infecções por flavivírus, como a dengue, estão explicitadas na Tabela 1.

A infecção materna pelo ZKV está associada à piora do prognóstico fetal, mas a real extensão dos danos fetais causados pelo ZKV ainda precisa ser determinada. A coincidência entre a epidemia da infecção pelo ZKV e a microcefalia no Brasil e a presença do vírus no tecido cerebral de fetos nascidos de mães que tiveram infecção pelo ZKV sugere um papel do vírus na etiopatogênese da microcefalia.

TABELA 1 Diferenças clínicas entre as flaviviroses

Achados clínicos	Zika	Dengue	Chikungunya
Febre	++	+++	+++
Rash	+++	+	++
Conjuntivite	++	----	----
Artralgia	++	+	+++
Mialgia	+	++	+
Cefaleia	+	++	++
Hemorragia	---	++	---
Choque	---	+	+++

Adaptada de: Center of Diseases Control. Zika virus: what clinicians should know.

Um estudo nacional preliminar mostrou alterações fetais em ultrassonografias de 29% das mães com infecção pelo ZKV. Outro estudo mostrou alterações oculares como atrofia coriorretinal e anomalias de nervo óptico associadas à infecção fetal pelo ZKV. O risco de aparecimento da microcefalia é maior quando a infecção ocorre no período embrionário, entre 3 e 8 semanas de gestação.

EXAMES COMPLEMENTARES

Alterações laboratoriais inespecíficas, como leucopenia e plaquetopenia, podem ocorrer. Aumento discreto de enzimas hepáticas e LDH também é comum, assim como aumento de provas inflamatórias. Para investigação de complicações do vírus pode ser necessária a realização de exames adicionais, como ecocardiograma, avaliação de fundo de olho em caso de manifestações oftalmológicas e tomografia de crânio e líquido cefalorraquidiano (LCR) em pacientes com manifestações neurológicas.

O diagnóstico da infecção pode ser realizado por RT-PCR ou por sorologia. Nos primeiros 7 dias, o diagnóstico pode ser realizado tanto pelo RT-PCR como por sorologia por MAC-ELISA. Após 8 dias, a sensibilidade da RT-PCR cai, mas evidências sugerem que amostras de urina ainda podem ser positivas após 1 semana. Outros estudos mostram também melhor desempenho com uso de amostras de saliva ao invés de sangue. Em pacientes com mais de 4 dias de sintomas, a sorologia com anticorpos neutralizantes com títulos de IgM 4 vezes maiores que os títulos para dengue também faz diagnóstico da infecção pelo ZKV.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O principal diagnóstico diferencial é pela infecção pelos outros flavivírus, como da dengue e Chikungunya. As diferenças entre as flaviviroses podem ser observadas na Tabela 1. Outras doenças virais, como rubéola e parvovirose, também são diagnósticos diferenciais importantes nesses pacientes. A Tabela 3 descreve os principais.

TABELA 2 Exames laboratoriais na infecção por Zika vírus

- Hemograma
- AST, ALT e LDH
- Bilirrubinas direta e indireta
- Ureia e creatinina
- Provas inflamatórias
- RT-PCR no sangue ou na saliva (desempenho melhor nos primeiros 5 dias, pode ser usado até o oitavo dia de sintomas)
- RT-PCR na urina (em um estudo, bom desempenho até 10 dias dos sintomas)
- Sorologia por MAC-ELISA (positiva em 4 dias e permanece até 2 semanas)

TRATAMENTO

O tratamento é basicamente de suporte, sendo indicado aos pacientes sintomáticos o uso de dipirona ou paracetamol para controle da dor ou febre. No caso de erupções pruriginosas, o uso de anti-histamínicos pode ser benéfico. Não se recomenda o uso de aspirina e outros anti-inflamatórios não esteroidais. As potenciais complicações da infecção pelo vírus, como a síndrome de Guillain-Barré, devem ser tratadas conforme a indicação

TABELA 3 Diagnóstico diferencial do Zika vírus

Diagnóstico	Característica
Dengue	Também transmitida pelo mosquito *Aedes*, tem quadro hemorrágico mais grave e frequente
Febre do Nilo	Ocorre principalmente em imunossuprimidos na Ásia, África e algumas partes da Europa
Ebola	Apresenta quadro hemorrágico mais grave e frequente, ocorre na África
Hantavírus	Pode evoluir com síndromes hemorrágicas ou cardiopulmonares. Ocorre principalmente na Ásia
Rubéola	Contato com paciente com rubéola, *rash* cutâneo
Malária	Viagens para África ou outros locais epidêmicos, febre cíclica
Febre Lassa	Ocorre na África Ocidental, pode cursar com febre hemorrágica
Parvovírus	Cursa com eritema, principalmente em bochechas; além das artralgias, pode ocorrer aplasia de série vermelha e outras citopenias
Chikungunya	Artralgias muito mais intensas, não costuma cursar com conjuntivite
Hepatites virais	Dores articulares mais limitadas, raramente cursam com hemorragia, exceto no contexto de hepatite fulminante
Caxumba	Autolimitada, quadro doloroso menos intenso, pode evoluir com orquite e parotidite
Leptospirose	Antecedente de contato com água de enchentes

clínica. Não existe tratamento específico para infecção pelo ZKV.

Os pacientes podem eventualmente apresentar desidratação importante e, nesse caso, a hidratação endovenosa é indicada.

Prevenção

Não existe ainda vacinação contra a infecção pelo ZKV. Desse modo, a prevenção das picadas do inseto e outras formas de transmissão é a única medida preventiva. Assim, uma abordagem integrada com medidas semelhantes às utilizadas para dengue é indicada nessa situação. Deve-se ter cuidado particular para tentar impedir a transmissão da doença em gestantes, considerando as complicações fetais potenciais dessa infecção.

Indicações de internação, terapia intensiva e seguimento

Pacientes com dor de difícil controle ou manifestações hemorrágicas têm indicação de internação hospitalar, mas raramente é necessária a internação em UTI. Infecção materna necessita de seguimento ambulatorial devido às complicações fetais.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Baden LR. Zika vírus. N Eng J Med. 2016;374:1552-63.
2. Basarab M, Bowman C, Aarons EJ, Cropley I. Zika virus. BMJ. 2016;352:i1049.
3. Bogoch II, Brady OJ, Kraemer MU, German M, Creatore MI, Kulkarni MA, et al. Anticipating the international spread of Zika virus from Brazil. Lancet. 2016;387(10016):335-6.
4. Fauci AS, Morens DM. Zika virus in the Americas – yet another arbovirus threat. N Engl J Med. 2016;374(7):601-4.
5. Lebaud D. Zika virus infection: an overview. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 7 maio 2018.
6. Long D, Long B, Koyfman A. Zika virus: what do emergency physicians need to know? J Emerg Med. 2016;50(6):832-8.
7. Ministério da Saúde: Plano Nacional de enfrentamento a Microcefalia. Protocolo de vigilância e resposta a ocorrência de microcefalia relacionada a infecção pelo vírus Zika. Brasília: Ministério da Saúde; 2015.
8. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popovic M, Poljsak-Prijatelj M, Mraz J, et al. Zika vírus associated with microcephaly. N Engl J Med. 2016;374(10):951-8.
9. Shastry S, Koenig KL, Hirshon JM. Zika virus: critical information for emergency providers. Emerg Med Clin North Am. 2016;34:e25-e37.
10. Shuaib S, Stanazai H, Abazid AG, Mattar AA. Re-emergence of Zika virus: a review on patoghenesis, clinical manifestations, diagnosis, treatment and prevention. Am J Med. 2016;129:879.e7-879.e12.

63

Febre amarela

Amaro Nunes Duarte Neto
Rodrigo Antonio Brandão Neto

Pontos importantes

- A febre amarela é uma doença viral sistêmica causada por um flavivírus (RNA vírus) hepatotrópico que recebe o mesmo nome da doença.
- Caso suspeito de febre amarela: indivíduo com quadro febril agudo (até 7 dias), de início súbito, acompanhado de icterícia e/ou manifestações hemorrágicas, residente ou precedente de área de risco para febre amarela ou de locais com ocorrência de epizootias em primatas não humanos ou isolamento de vírus em vetores nos últimos 15 dias, não vacinado contra febre amarela ou com estado vacinal ignorado.
- A doença é bifásica, com quadro inicial agudo de febre alta, cefaleia de forte intensidade, mialgia, náuseas, vômitos, irritabilidade. Essa fase dura de 3-5 dias e é coincidente com o período de viremia. Em seguida, há um período de melhora dos sintomas, com sensação de bem-estar, que dura de 12 a 48 horas.
- Infecções bacterianas secundárias são comuns em casos com insuficiência hepática, indicando-se antibioticoprofilaxia (cefotaxima e fluconazol) ou antibioticoterapia de amplo espectro.
- Pacientes com quadros graves de febre amarela têm mortalidade de 40 a 60% e o óbito deve-se à disfunção de múltiplos órgãos.
- A disfunção de múltiplos órgãos na febre amarela é caracterizada por insuficiência hepática, lesão renal aguda oligúrica, acidose refratária, coagulopatia com sangramentos principalmente da mucosa do tubo digestivo, pancreatite, disfunção cardíaca e manifestações neurológicas (diminuição da consciência e convulsões).
- Aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) são muito elevadas em casos graves (mediana de 2.766 U e 660 U em casos graves). O aumento dessas enzimas ocorre cerca de 48-72 horas após início dos sintomas, antes do aparecimento de icterícia.
- Disfunção renal com oligúria e aumento rápido dos níveis de ureia e creatinina.
- Leucopenia ocorre precocemente usualmente com valores entre 1.500-2.500 céls./mm^3.
- Plaquetopenia e aumento significativo do tempo de protrombina associados a hemorragias significativas.
- Diagnóstico por sorologia MAC ELISA para febre amarela: a partir do 5º-7º dia de doença, a IgM torna-se positiva. Aumento dos títulos após quatro semanas (na convalescência) é diagnóstico. A IgG é positiva após a segunda semana de doença. IgM significa infecção recente (até 3 meses) ou atual e deve-se considerar dados epidemiológicos e a história vacinal (é positiva na reação vacinal). IgG significa infecção prévia.
- Nos primeiros dias de doença, os métodos diagnósticos são o isolamento viral por cultura celular ou pela amplificação do RNA viral por proteína C-reativa de transcriptase reversa em tempo real (RT-PCR).
- O tratamento da febre amarela é de suporte. Não há tratamento específico até o momento.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

O gênero Flavivírus apresenta mais de 70 vírus, a maioria dos quais é transmissível por artrópodes ou vírus zoonóticos, incluindo cerca de 30 que são causadores de doenças no homem. Entre as doenças causadas pelos Flavivírus se destacam a dengue e a febre amarela (FA).

Historicamente e através de estudos taxonômicos moleculares de cepas virais, a origem do vírus da FA é reportada como sendo da África subsaariana.

A doença historicamente foi reconhecida em um surto que ocorreu no Novo Mundo em 1648. Acredita-se que o vírus tenha chegado nas Américas carreado por navios de comércio de escravos,

infestados por *Aedes aegypti*, vindos da África ocidental. Nos dois séculos seguintes, surtos similares ocorreram em cidades portuárias no Novo Mundo e na Europa, como a epidemia da Filadélfia de 1793, na qual um décimo da população da cidade morreu, e a epidemia do Vale do Mississipi de 1878, com 100 mil casos, cujo custo econômico igualou-se ao orçamento nacional dos Estados Unidos, à época.

As medidas sanitárias, especialmente a introdução de água canalizada, serviram para diminuir a transmissão da doença. A transmissão da FA por mosquitos foi demonstrada em 1900, e sua etiologia viral, em 1928.

A cepa de vírus vivo atenuado para a vacina foi desenvolvida na década de 1930 pelo cientista sul-africano Max Theiler, sendo considerada um grande avanço da medicina, merecedora do prêmio Nobel.

Após mais de 70 anos, a implementação da vacina da FA em áreas com transmissão endêmica permanece incompleta e os surtos se repetem periodicamente, inclusive afetando recentemente a área metropolitana de São Paulo com alto índice de mortalidade e complicações.

A FA é transmitida em 48 países, incluindo a África subsaariana e a América do Sul tropical.

O vírus da FA tem como vetores os mosquitos *Haemagogus* e *Sabethes* no ciclo silvestre e *Aedes aegypti*, que é o mesmo vetor da dengue, no ciclo urbano da doença. Os mosquitos são infectados ao alimentar-se do sangue de seres humanos virêmicos e, subsequentemente, disseminam a infecção em novas ocasiões de alimentação.

A FA é endêmica na África, com vários surtos epidêmicos, com quase 90% dos 200 mil casos anuais ocorrendo nesse continente. Entretanto, acredita-se que a incidência da FA é subestimada, devido a subnotificações, com números provavelmente 50 vezes maiores que os notificados. Desde 1990, foram relatadas epidemias em vários países que anteriormente não registravam casos, como Níger (1990), Quênia (1992), entre outros.

No seu ciclo selvagem, o vírus é transmitido entre o mosquito, primatas não humanos e o homem, em epidemias que seguem a movimentação dos animais e a circulação do vírus para populações suscetíveis.

No Brasil, os casos em seres humanos predominam no período das chuvas, entre janeiro e março, principalmente em homens de 15 a 45 anos, que são picados por mosquitos infectados, enquanto empregados como trabalhadores agrícolas, silvícolas, soldados e colonos.

O último surto urbano no Ocidente ocorreu no Paraguai em 2008, após um período de 54 anos desde o último surto em Trinidad, em 1954.

A febre amarela havia sido erradicada na maior parte do Brasil na década de 1950, mas permaneceu endêmica em algumas áreas do país, em particular na região da selva amazônica. A Figura 1 demonstra a série histórica de casos de febre amarela silvestre de 1980 a 2016.

Desde 2017, a região Sudeste do país vem observando avanços dos casos de FA, em áreas anteriormente não consideradas endêmicas e sem recomendação de vacinação. Casos ocorreram nos estados de Minas Gerais, Espírito Santo e Rio de Janeiro. Entre o final de 2017 e no início de 2018, a FA avançou no Estado de São Paulo. Segundo o Boletim Epidemiológico do Centro de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, de janeiro a agosto de 2018 ocorreram 537 casos confirmados, sendo 498 autóctones e 35 importados. A maioria dos casos foi do sexo masculino (80,6%) e a mediana da idade de 43 anos. A Tabela 1 sumariza estes casos.

Durante períodos epidêmicos, deve-se observar a definição de "caso suspeito" de FA (e outros agravos), que pode vir a ser readequada e redefinida para aumentar a sensibilidade diagnóstica de novos casos. A definição de "caso suspeito" de FA atualmente, no Brasil, é: "indivíduo com quadro febril agudo (até 7 dias), de início súbito, acompanhado de icterícia e/ou manifestações hemorrágicas, residente ou procedente de área de risco para febre amarela ou de locais com ocorrência de epizootias em primatas não humanos ou isolamento de vírus em vetores nos últimos 15 dias, não vacinado contra febre amarela ou com estado vacinal ignorado".

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

Os flavivírus são vírus icosaédricos, com cerca de 50 nm de diâmetro e consistem em um envelope lipídico coberto densamente com projeções superficiais consistindo de 180 cópias de proteínas de membrana e 180 cópias de glicoproteínas de envelope. Os vírus são instáveis no ambiente e são sensíveis ao calor, à radiação ultravioleta, à desinfecção (incluindo álcool e iodo) e pH ácido. A proteína do envelope apresenta propriedades bio-

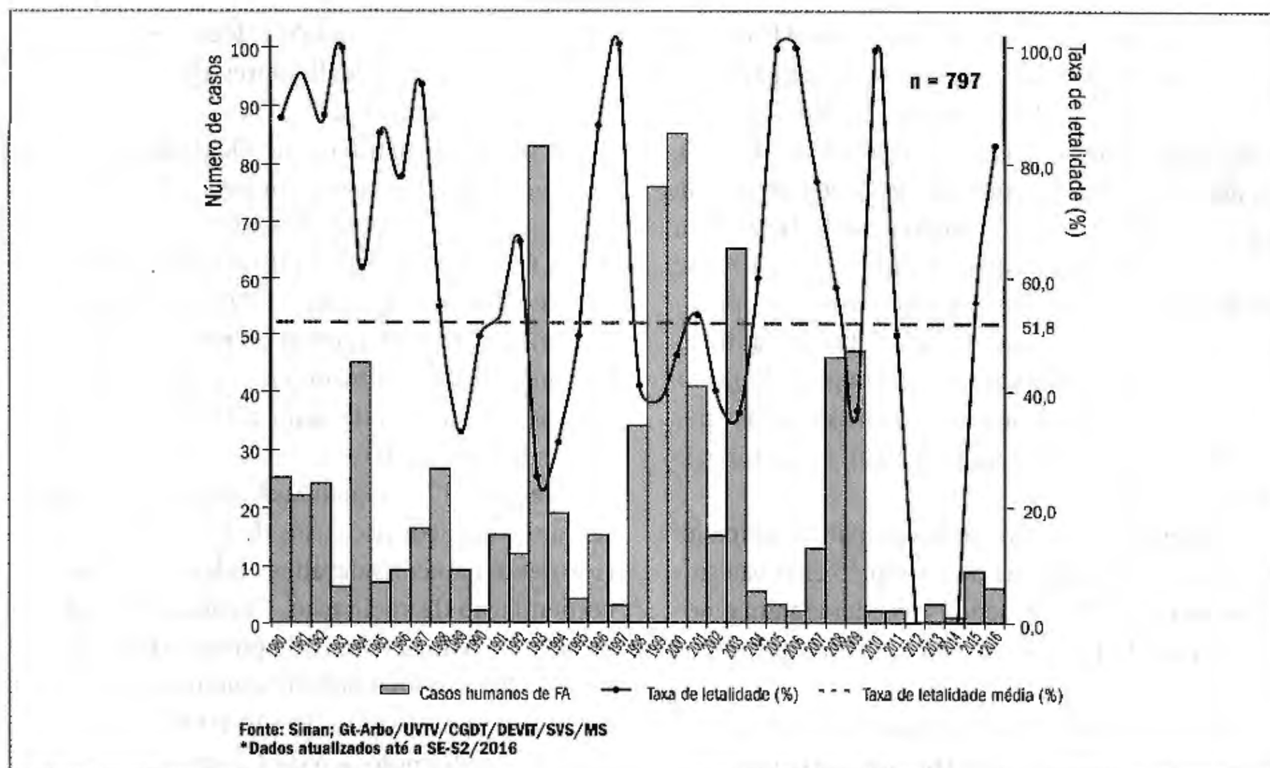


FIGURA 1 Série histórica do número de casos humanos confirmados de febre amarela silvestre e a letalidade no Brasil de 1980 a 2016.
Adaptada de Vasconcelos (2003, p. 275-93).

TABELA 1 Distribuição dos casos, óbitos e letalidade de febre amarela segundo município de infecção. Estado de São Paulo, 2018

Município	Caso (n)	Óbito (n)	Letalidade (%)
Aguaí	1	1	100,0
Araçariguama	1	–	–
Arujá	11	4	36,4
Atibaia	48	10	20,8
Bom Jesus dos Perdões	4	2	50,0
Bragança Paulista	2	2	100,0
Bragança Paulista/Morungaba	1	1	100,0
Caçapava	3	–	–
Caieiras	2	–	–
Campo Limpo Paulista	5	1	20,0
Cotia	8	4	50,0
Diadema/São Paulo	1	–	–
Embu	2	1	50,0
Embu-Guaçu	5	3	60,0
Espírito Santo do Pinhal	4	2	50,0
Francisco Morato	2	2	100,0
Franco da Rocha	7	2	28,6
Franco da Rocha/Mairiporã	1	–	–
Guarujá	1	1	100,0
Guarulhos	23	12	52,2

(continua)

TABELA 1 Distribuição dos casos, óbitos e letalidade de febre amarela segundo município de infecção. Estado de São Paulo, 2018 *(continuação)*

Município	Caso (n)	Óbito (n)	Letalidade (%)
Ibiúna	15	10	66,7
Igaratá	4	2	50,0
Iguape	4	–	–
Itanhaém	1	1	100,0
Itapecerica da Serra	8	2	25,0
Itapira	1	–	–
Itariri	8	3	37,5
Itatiba	–	–	
Itatiba/Piedade	1	1	100,0
Jarinu	9	4	44,4
Joanópolis	1	1	100,0
Jundiaí	2	1	50,0
Juquiá	1	1	100,0
Juquitiba	3	2	66,7
Mairiporã	152	35	23,0
Miracatu	8	2	25,0
Monte Alegre do Sul	2	2	100,0
Monteiro Lobato	13	5	38,5
Nazaré Paulista	29	12	41,4
Pariquera-Açu	1	–	–
Pedro de Toledo	1	–	–
Peruíbe	2	1	50,0
Piedade	5	3	60,0
Piracaia	11	4	36,4
Queluz	1	1	100,0
Salto de Pirapora	1	–	–
Santa Isabel	12	4	33,3
Santa Rita do Passa Quatro	1	–	–
São Bento do Sapucaí	2	1	50,0
São João da Boa Vista	1	–	–
São José dos Campos	7	4	57,1
Sao Lourenço da Serra	1	–	–
São Luiz do Paraitinga	1	1	100,0
São Miguel Arcanjo	1	1	100,0
São Paulo	14	6	42,9
São Roque	4	1	25,0
São Sebastião	3	2	66,7
Tambaú	2	1	50,0
Tapiraí	1	–	–
Taubaté	2	1	50,0
Ubatuba	11	3	27,3
Valinhos	7	5	71,4

(continua)

TABELA 1 Distribuição dos casos, óbitos e letalidade de febre amarela segundo município de infecção. Estado de São Paulo, 2018 *(continuação)*

Município	Caso (n)	Óbito (n)	Letalidade (%)
Várzea Paulista	2	2	100,0
Em investigação	9	3	33,3
Indeterminado	3	2	66,7
Total geral	502	178	35,5

Fonte: Sinan; CVE/CCD/SES-SP. Atualizada em 17/08/2018.

lógicas importantes, incluindo a ligação aos receptores das células hospedeiras, a fusão da membrana endossomal e mediação da hemaglutinação e neutralização viral.

Os flavivírus são adaptados para desenvolver-se em uma grande variedade de insetos, carrapatos e vertebrados e a temperaturas que abrangem as temperaturas normais de artrópodes, répteis, mamíferos e hospedeiros aviários. Uma ampla gama de vertebrados, incluindo mamíferos, aves e répteis, são naturalmente infectados como hospedeiros alternativos e amplificadores no ciclo de transmissão entre artrópodes e vertebrados. Os vírus são considerados patogênicos para animais domésticos ou selvagens, podendo causar infecções assintomáticas ou letais.

As cepas do vírus da FA são divididas em sete genótipos: três na África Oriental e Central, dois na África Ocidental e dois na América do Sul, com uma estreita relação entre vírus da África Ocidental e da América do Sul, o que corrobora a hipótese de que o vírus FA chegou ao Ocidente vindo da África.

Os primeiros estágios de infecção são bastante semelhantes para todos os flavivírus, com um estágio inicial de replicação local, no local da picada, seguido de disseminação e viremia. Nos estágios iniciais, ocorre primeiramente um aumento dos níveis de fator de necrose tumoral α (TNF-α), IL -1 e, em menor grau, IL-6, com um pico de TNF-α secundário 7 dias depois. O vírus replica inicialmente nos gânglios linfáticos locais, e em seguida, é carreado pelos monócitos circulantes até as células de Kupffer no fígado e outros macrófagos teciduais nos rins, pulmões, adrenais, linfonodos, baço e medula óssea.

As alterações patológicas são mais pronunciadas no fígado e nos rins. O dano hepatocelular caracteriza-se por uma hepatite predominantemente mediozonal. As alterações precoces nos hepatócitos infectados consistem em depleção de glicogênio e edema, seguido de esteatose. As células necróticas sofrem coagulação, com a formação de corpos eosinofílicos característicos, que correspondem a morte celular por apoptose. O antígeno viral é identificado inicialmente em células de Kupffer e aparece mais tardiamente em hepatócitos e células endoteliais. A arquitetura do lóbulo hepático é preservada, com manutenção da rede de reticulina. A cura ocorre sem fibrose, e assim, os pacientes sobreviventes não evoluem com cirrose hepática.

A albuminúria e a insuficiência renal se relacionam com fatores pré-renais, incluindo hipovolemia por vômitos e miocardite, que levam à necrose tubular aguda. O antígeno viral pode ser identificado no rim, em células tubulares renais.

No coração, o vírus pode causar miocardite e afetar o sistema de condução, o que contribui para a ocorrência de distúrbios da condução e arritmias. O coração também pode ser afetado secundariamente pelas alterações endoteliais sistêmicas, com choque prolongado. O antígeno viral pode ser detectado nas células miocárdicas.

O quadro neurológico provavelmente decorre de uma conjunção de fatores, com distúrbios metabólicos (acúmulo de glutamina, aumento de amônia, uremia, acidose metabólica etc.) que levam à desregulação do fluxo sanguíneo cerebral e, por conseguinte, edema cerebral e hemorragias perivasculares, levando a edema difuso. Meningoencefalite também é descrita.

Fenômenos hemorrágicos são encontrados em múltiplos sistemas, na pele, superfícies mucosas e em vários órgãos. Na mucosa do trato gastrointestinal são observadas hemorragias nas mucosas, do tipo petequial focal ou difusa, com erosões na mucosa, que levam à hematêmese e melena. Isquemia segmentar ou extensa de alças intestinais decorre de hipofluxo esplâncnico.

A pancreatite tem sua patogênese ainda pouco esclarecida, mas pode ser resultante da ação direta

do vírus ou de hipoperfusão difusa do órgão, por alterações hemodinâmicas do leito esplâncnico, que acompanha a insuficiência hepática.

A causa dos sangramentos é uma combinação de síntese hepática reduzida de fatores de coagulação, coagulação intravascular disseminada, trombocitopenia e disfunção endotelial e plaquetária. Uma combinação de dano parenquimatoso direto pelo vírus e uma síndrome sistêmica semelhante à resposta inflamatória sistêmica parece contribuir para evolução para choque e óbito.

Naqueles que têm quadro menos grave ou que sobrevivem à fase toxêmica grave, anticorpos neutralizantes elaborados na primeira semana de doença eliminam o vírus e a recuperação é seguida de imunidade duradoura, por toda a vida.

ACHADOS CLÍNICOS

O período de incubação da FA é de 3-6 dias. O espectro de manifestações é amplo, variando desde casos assintomáticos a uma síndrome viral autolimitada até quadros com a tríade clássica de icterícia, albuminúria e hemorragias. Febre hemorrágica fatal é relatada em até 50% dos casos notificados. Acredita-se que entre 5 e 50% das infecções sejam assintomáticas, mas alguns autores acreditam que o número de infecções assintomáticas seja de fato bem maior.

Após o período de incubação, febre, cefaleia e mialgias iniciam abruptamente, acompanhadas de poucos achados de exame físico. Os sinais mais comuns no exame físico são: sufusão conjuntival e dissociação pulso-temperatura, com bradicardia relativa durante a febre (sinal de Faget). Os pacientes podem ainda apresentar vômitos e irritabilidade. Na maioria dos casos, a resolução desse período de infecção, que dura de 3 a 5 dias, encerra a doença (período de viremia). No entanto, em outros pacientes, a doença é bifásica. Leucopenia é comum no hemograma.

Após a remissão de febre, por algumas horas (em geral 12-48 horas), há a sensação de bem-estar, que é seguida de nova sintomatologia, incluindo febre alta, cefaleia, dorsalgia, náuseas, vômitos, dor abdominal e sonolência (período de toxemia). Na fase de toxemia podem ainda ocorrer astenia e prostração, agravadas por uma ingestão oral diminuída e vômitos persistentes, e as hemorragias (epistaxe, sangramento gengival, petéquias e equimoses, hematêmese e melena). Na fase toxêmica, o sinal de Faget ocorre em geral no primeiro dia, desaparecendo no segundo dia. Níveis de bilirrubinas próximos do normal ocorrem no início do quadro, mas, posteriormente na evolução, os pacientes apresentam icterícia progressiva. A icterícia acentuada e as elevações nos níveis de aminotransferases continuam por vários dias, ao mesmo tempo em que ocorrem a azotemia e a oligúria progressiva pela necrose tubular aguda. Aqueles que apresentam insuficiência hepática fulminante têm elevação significativa das enzimas hepatocelulares, alargamento do tempo de protrombina e diminuição brusca do fator V da coagulação. O quadro clínico, nesses casos, é de confusão mental, *flapping* e hálito adocicado pela encefalopatia hepática. Convulsões e coma aparecem nos estágios tardios da doença, mas o exame do liquor mostra aumento da proteinorraquia sem pleocitose (ou com aumento discreto da celularidade), consistente com edema cerebral difuso e encefalopatia. A albuminúria é uma característica muito presente na FA e auxilia na diferenciação de outras causas de hepatite viral. Com a evolução, advêm choque e acidose metabólica, disfunção miocárdica com arritmias e, em alguns pacientes com pior prognóstico, disfunção de múltiplos órgãos. Infecções bacterianas secundárias, como pneumonia, infecção do trato urinário e infecção de corrente sanguínea, decorrem da disfunção do sistema imune desses pacientes, em fase aguda de doença sistêmica grave, como também decorrentes de complicações dos cuidados intensivos como invasão da pele para acessos vasculares, sondas nasoenterais, intubação orotraqueal. Essas infecções evoluem para sepse e podem ser causa direta de morte. O limiar para iniciar a antibioticoterapia é mais baixo nesses pacientes.

A morte geralmente ocorre dentro de 7 a 10 dias após o início dos sintomas. Pacientes com quadros graves de febre amarela têm mortalidade de 40 a 60%. Se o paciente sobreviver ao período crítico da doença, a recuperação da função hepática é total, sem evolução para hepatite crônica.

Os achados clínicos preditivos de evolução desfavorável da febre amarela são apresentados na Tabela 2 e os achados clínicos, em casos de evolução fatal, são resumidos na Tabela 3.

EXAMES COMPLEMENTARES

Os pacientes com FA podem ter alterações laboratoriais inespecíficas, mas que em conjunto indicam infecção sistêmica hemorrágica, com sín-

TABELA 2 Sinais de alarme para febre amarela grave

Sangramento espontâneo: gengivorragias e epistaxe, entre outras
Hipotensão
Rebaixamento do nível de consciência
Icterícia e/ou colúria
Dor abdominal intensa e contínua
Alteração da função renal
AST/ALT muito elevadas
Alteração de coagulograma

ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase.

TABELA 3 Achados clínicos em casos de febre amarela com evolução fatal

Rápida deterioração neurológica, renal, cardiovascular e da coagulação
Leucocitose (infecção secundária)
Aumento rápido de transaminases (em menos de 24 horas)
Hepatite fulminante: PCR e albumina séricas baixas, alteração intensa da coagulação
Piora rápida da amônia, fator V e fibrinogênio
Aumento desproporcional da creatinina
Aumento da amilase e lipase séricas
Hipocalcemia grave e refratária (pancreatite)
Acidose metabólica grave
Tomografia de crânio: intenso edema cerebral
Tomografia de abdome: redução da atenuação do fígado, sugestiva de esteatose. Hepatomegalia discreta e contorno e volume normais. Alterações no pâncreas (edema na gordura peripancreática)
EEG: encefalopatia difusa (convulsões)

EEG: eletroencefalografia; PCR: proteína C-reativa.

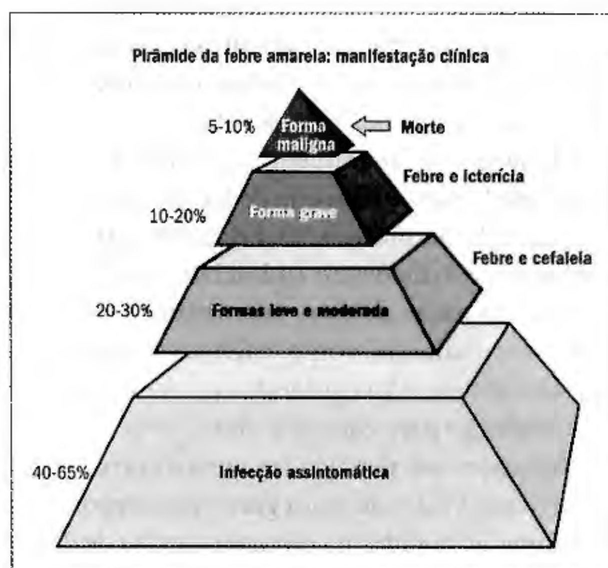


FIGURA 2 Pirâmide da febre amarela: manifestação clínica.
Adaptada de Vasconcelos (2003, p. 275-93).

drome hepatorrenal. A leucopenia e a linfopenia são alterações precoces no hemograma, traduzindo a infecção viral. A presença de leucocitose sugere infecção bacteriana secundária e é um indicador de mau prognóstico.

A AST e a ALT são particularmente muito elevadas em casos graves (mediana de 2766 U e 660 U, respectivamente). O aumento dessas enzimas ocorre cerca de 48-72 horas após início dos sintomas, antes do aparecimento de icterícia. Devido ao acometimento dos cardiomiócitos, ocorre uma elevação desproporcional e característica dos níveis de AST em relação a ALT. A amônia sérica está elevada em níveis variáveis, sem correlação com o grau de disfunção hepatocelular. Os níveis de bilirrubina direta estão aumentados, entre 3 e 10 mg/dL, mas podem ser muito maiores. O perfil da coagulação está alterado, com elevação do tempo de protrombina e plaquetopenia. Os níveis séricos da albumina e a proteína C-reativa são baixos. A disfunção renal pode ser constatada pela elevação sérica da ureia, creatinina, acidose metabólica e proteinúria significativa. A pancreatite é diagnosticada pela elevação da amilase e lipase séricas. Outra alteração importante que demonstra disfunção de múltiplos órgãos é a diminuição acentuada do bicarbonato e do *base excess*, elevação do lactato arterial e pH muito baixo. Os exames complementares que auxiliam no diagnóstico e na monitorização de casos de FA estão expostos na Tabela 4.

TABELA 4 Exames complementares recomendados em pacientes com febre amarela

Transaminases hepáticas
Bilirrubinas
Coagulograma
Hemograma
Função renal
Gasometria arterial
Exames para avaliar diagnósticos diferenciais
Creatinofosfoquinase (CPK)
Pesquisa de antígeno NS1
Hemoculturas
Ultrassonografia de abdome

O diagnóstico laboratorial confirmatório da FA é feito através de diferentes métodos, a depender do tempo decorrido desde o início dos sintomas, quando o paciente busca assistência médica e coleta exames. Na fase inicial, até o 5º dia, pode-se lançar mão da cultura viral para isolamento do vírus ou métodos de biologia molecular para amplificação do RNA viral no sangue, enquanto há carga viral suficientemente elevada no sangue e não há resposta de anticorpos neutralizantes. Um dos métodos de cultura viral é o que emprega células de *A. albopictus* clone C3/36, com dentificação do vírus por imunofluorescência indireta e fixação do complemento.

A PCR de transcriptase reversa em tempo real (RT-PCR) tornou-se a técnica de escolha para detectar a replicação do RNA viral para todos os flavivírus, pela alta sensibilidade e especificidade e rapidez dos resultados (menos de 4 horas em muitos ensaios).

Em relação ao diagnóstico sorológico da FA, o MAC ELISA é a metodologia preferida para um diagnóstico específico. A partir do 5º dia de doença a presença de anticorpos IgM significa infecção recente (até 3 meses) ou atual. Os títulos positivos de IgM sugerem infecção, mas ela é confirmada com o aumento dos títulos após 4 semanas da primeira amostra.

Alguns laboratórios têm detectado com sucesso anticorpos IgM e IgG por meio de imunofluorescência indireta. O ensaio tem sensibilidade maior que 95% quando as amostras de soro são obtidas entre 7 e 10 dias após o início dos sintomas. Nas infecções por flavivírus, uma combinação de IgM e IgG ELISA é 100% sensível com 4 a 5 dias após o início da doença. Outras metodologias de diagnóstico sorológico incluem a inibição da hemaglutinação, que necessita da coleta de duas amostras com intervalo de 15 dias, sendo a soroconversão representada pelo aumento de pelo menos 4 vezes dos títulos de anticorpos em relação à primeira amostra; o teste de neutralização, que é altamente específico e detecta anticorpos IgM precocemente e o teste de fixação do complemento, que pode ser realizado a partir da segunda semana até 12 meses do início dos sintomas.

Amostras de tecido, coletadas *a fresco* durante a autópsia, permitem a realização de cultura viral e podem ser armazenadas a −70°C para a realização de RT-PCR para amplificação de RNA viral. As amostras devem também ser fixadas em formalina a 10% tamponada e processadas para cortes histológicos, para a análise em microscopia óptica pela coloração de hematoxilina-eosina, como também para a realização de método de imuno-histoquímica, utilizando anticorpos primários policlonais para flavivírus. As alterações patológicas no fígado não são patognomônicas para FA, podendo ocorrer de forma semelhante na dengue e também na infecção grave pelo vírus Zika, em adultos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Clinicamente, a FA grave se assemelha a outras febres hemorrágicas virais que ocorrem na África e na América do Sul, de modo que é necessária uma confirmação laboratorial para se fazer o diagnóstico definitivo, especialmente no início de epidemias e quando ocorrem casos fatais. A exclusão precoce de outras etiologias com o potencial de propagação de pessoa para pessoa é importante para prevenir a transmissão nosocomial. Outras formas de hepatite viral, particularmente hepatite E (que frequentemente aparece em surtos), leptospirose, malária, febre tifoide, tifo murinho, esteatose hepática aguda da gestação e hepatite tóxica são diagnósticos diferenciais.

Outras arboviroses como Zika e Chikungunya entram no diagnóstico diferencial, mas dificilmente evoluem com a hepatite e a febre hemorrágica grave que acompanham a FA. Na dengue, a hepatite, hemorragias graves e outros quadros de visceralização ocorrem em casos de dengue grave e surgem mais tardiamente na evolução da doença, precedidas pela fase de extravasamento capilar vascular e choque. A Tabela 5 apresenta os principais diagnósticos diferenciais da FA.

TRATAMENTO

O tratamento da FA é basicamente de suporte, pois nenhuma terapia antiviral está disponível, até o

TABELA 5 Principais diagnósticos diferenciais da febre amarela

▪ Reação ou falha vacinal
▪ Dengue
▪ Leptospirose
▪ Hepatites (virais, medicamentosa)
▪ Febre maculosa
▪ Colangite
▪ Sepse

momento. O suporte com oxigênio (se hipoxemia), fluidos e vasopressores é indicado para tratar e prevenir hipotensão e acidose metabólica. Os antagonistas do receptor de histamina tipo 2 (H2) e o sucralfato podem ter valor na prevenção ou na melhora do sangramento gástrico. Evitar sedativos e drogas dependentes do metabolismo hepático é prudente, e os intervalos de dosagem devem ser ajustados na disfunção renal. No caso de encefalopatia, devem ser investigadas e tratadas causas metabólicas tratáveis, particularmente hipoglicemia. O plasma fresco e a vitamina K devem ser administrados para reabastecer os fatores de coagulação, mas não devem ser prescritos em pacientes sem sangramento. As infecções secundárias são frequentemente causas de óbito nesses pacientes e o limiar para investigar e tratar essas infecções com antibióticos deve ser relativamente baixo.

Algumas abordagens terapêuticas têm sido tentadas na FA em estudos experimentais e incluem:

- Interferon-α: menor mortalidade em hamsters, quando administrado em até 2 dias.
- Anticorpos: proteção até 1-3 dias da inoculação.
- Ribavirina: ação *in-vitro*, sem aumento na sobrevida de símios infectados.
- Outros tratamentos experimentais incluem PolyI-CLC, Aryl-acridine, interferon-γ, Sofosbuvir (Sovaldi ou Virunon), com bons resultados *in vitro* contra o vírus da febre amarela e o transplante hepático, considerado em casos graves.

A Figura 3 demonstra o fluxo desses pacientes em nossa instituição.

Vacinação

A FA pode ser prevenida com a vacina atenuada 17DD, que produz imunidade em mais de 95% dos receptores e proteção a longo prazo (pelo menos 10 anos e possivelmente ao longo da vida) com uma única dose subcutânea de 0,5 mL e 90% dos vacinados já apresentam anticorpos com 10 dias da vacinação.

A vacinação tem como eventos adversos principais a anaflaxia, a doença neurotrópica (meningite e/ou meningoencefalite), manifestações autoimunes como o Guillain-Barré e outras lesões desmielinizantes do sistema nervoso central e periférico e a doença viscerotrópica. A doença viscerotrópica é rara, mas potencialmente fatal, com hepatite que pode evoluir para doença multissistêmica, semelhante à infecção pelo vírus selvagem. Essas reações são relatadas em diferentes países. Até o momento, cerca 65 casos de doença viscerotrópica associada a vacina da febre amarela foram relatados, em geral em vacinados primários, com idade variável entre 10 meses e 81 anos. Os sinais clínicos incluem febre alta, artralgia, mialgia, dor de cabeça e vômitos e geralmente ocorrem dentro de 2 a 5 dias de imunização e são seguidos de níveis elevados das enzimas hepáticas e de bilirrubina, além de trombocitopenia e linfocitopenia. Raros casos evoluem com hepatite fulminante, choque, insuficiência renal e distúrbios da coagulação.

Devido ao risco bem estabelecido de encefalite associada à vacina em lactentes, a vacina de FA é contraindicada naqueles com menos de 4 meses de idade, sendo recomendada para lactentes de 4 a 9 meses somente em situações de alto risco.

Adultos infectados pelo HIV, com contagem de células TCD4+ periférica adequada, desenvolvem anticorpos neutralizantes em níveis adequados em 83% dos casos. Os viajantes para países sul-americanos e africanos, em risco de FA, devem receber a vacina uma vez ou em intervalos de 10 anos para atender aos requisitos internacionais atuais. As recomendações de vacinação são apresentadas na Tabela 6.

INDICAÇÕES DE INTERNAÇÃO, TERAPIA INTENSIVA E SEGUIMENTO

Praticamente todos os pacientes sintomáticos com suspeita de FA têm indicação de internação hospitalar. Em pacientes com doença leve, sem alterações laboratoriais, um período de observação de cerca de 12 horas é necessário, para monitorar se irão evoluir ou não com coagulopatia grave e outras disfunções orgânicas. Pacientes sem essas alterações devem ser reavaliados do ponto de vista clínico e laboratorial, em 24 horas, eventualmente em ambulatório.

Pacientes com insuficiência hepática fulminante, coagulopatia grave, encefalopatia hepática, acidose, disfunção renal e pancreatite devem ser internados em UTI. Os pacientes que evoluem para a convalescência têm recuperação completa da função hepática em algumas semanas.

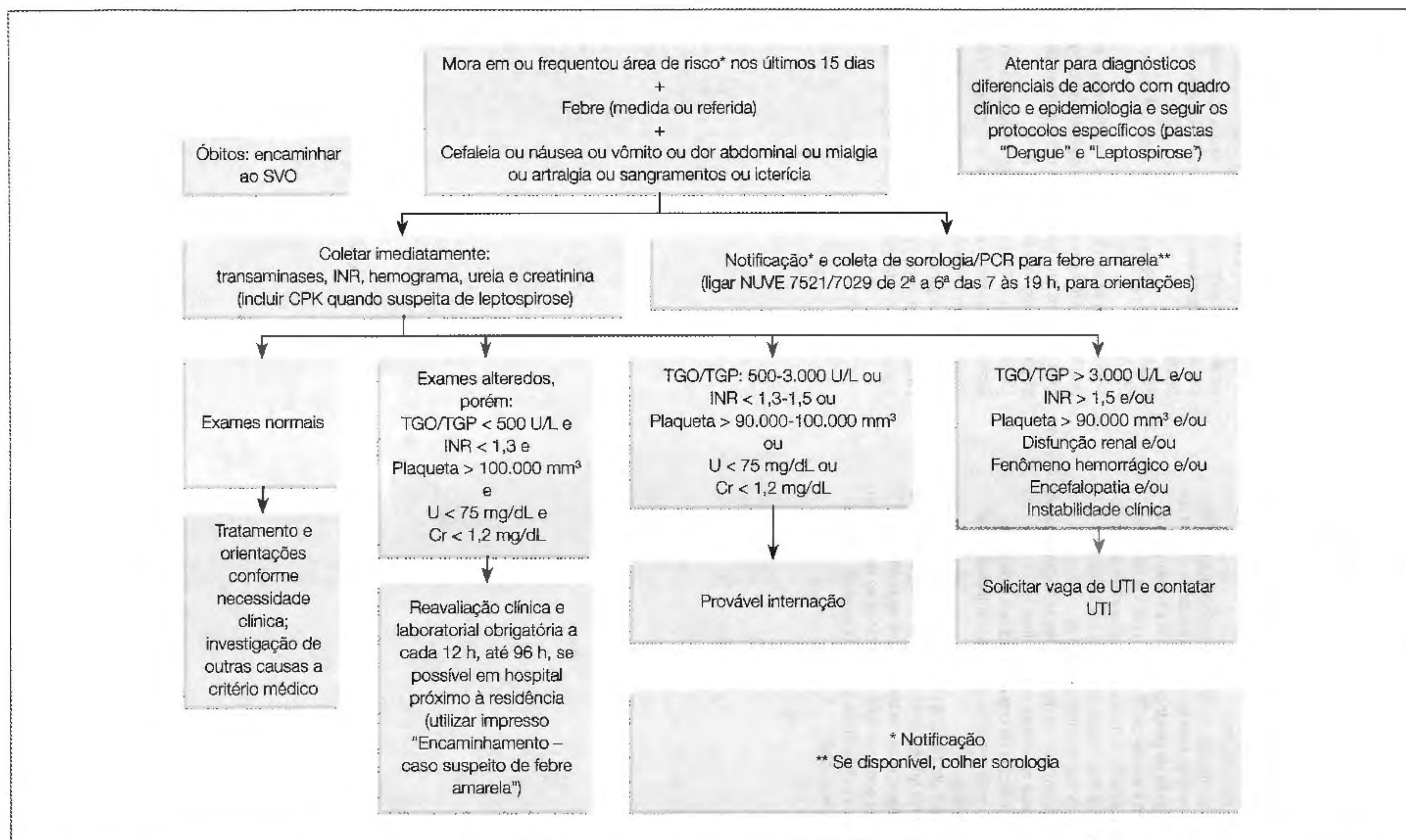


FIGURA 3 Fluxograma para casos suspeitos de infecção por febre amarela – HC-FMUSP.

TABELA 6 Recomendações de vacinação para febre amarela

• Indicada a partir de 9 meses em pessoas que vão para área de risco ou quando existem casos autóctones
• Contraindicada em: – Imunodeficiência primária ou adquirida – Pessoas vivendo com HIV/Aids que apresentem CD4 < 350 céls./mm – Imunossupressão ou terapias imunossupressoras (quimioterapia, radioterapia, corticoides com dose de 2 mg/dia de prednisona ou equivalente para crianças e acima de 20 mg/dia para adultos por tempo superior a 14 dias). Após a interrupção do corticoide nas doses relatadas, aguardar por quatro semanas antes de vacinar – Paciente em uso de medicações biológicas como infliximab e rituximab, entre outras – Transplantados de órgãos sólidos e indivíduos com doença oncológica em quimioterapia e/ou radioterapia – Pessoas com história de doença do timo (miastenia gravis, timoma); lúpus eritematoso sistêmico; doença de Addison; artrite reumatoide – Pessoas com doenças hematológicas que cursam com imunodeficiência (p. ex., aplasia de medula/anemia aplástica).

LITERATURA RECOMENDADA

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de vigilância epidemiológica febre amarela. Brasília: Ministério da Saúde; 2004.
2. Monath TP, Vasconcelos PF. Yellow fever. J Clin Virol. 2015 Mar;64:160-73.
3. Quarasma J. Immunity and immune response, pathology and pathologic changes: progress and challenges in the immunopathology of yellow fever. Rev Med Virol. 2013.
4. SINAN/CVE – Estado de São Paulo. Acesso em: jul. 2018.
5. Thomas SJ, et al. Flaviviruses. Quaresma J. Immunity and immune response, pathology and pathologic changes: progress and challenges in the immunopathology of yellow fever. Rev Med Virol. 2013.
6. Vasconcelos PF. Febre amarela. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2002;36(2):275-93.
7. World Health Organization. Yellow fever: strategic response plan – june-august 2016. Geneva: WHO; 2016. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246103/1/WHO-YF-ENB-16.2-eng.pdf.

64

Infecções cutâneas

Rodrigo Antonio Brandão Neto

Pontos importantes

- A celulite e a erisipela são infecções cutâneas que se desenvolvem a partir da entrada de bactéria via soluções de continuidade e quebras de barreiras cutâneas.
- O diagnóstico de celulite e erisipela é clínico, podendo ser auxiliado por exames complementares. Exames laboratoriais usualmente são limitados a casos com necessidade de internação.
- Exames de imagem são úteis quando há suspeita de um abscesso subjacente associado a celulite e fasceíte necrotizante, ou quando o diagnóstico de celulite é incerto.
- A grande maioria de pacientes pode ser tratada com antibioticoterapia por via oral.
- Os abscessos cutâneos são coleções de pus abaixo da derme no tecido subcutâneo, podendo atingir tecidos mais profundos.
- O tratamento primário é incisão e drenagem. O uso de antibióticos é indicado em paciente com sintomas sistêmicos.
- Fasceíte necrotizante é uma infecção muscular com necrose, que envolve e se estende além da fáscia periférica profunda.
- O paciente pode se manter em estado geral relativamente bom até fases avançadas da doença. A dor local costuma ser intensa e desproporcional aos sinais flogísticos encontrados.
- O debridamento cirúrgico deve ser precoce e agressivo. Em pacientes sépticos, a intervenção cirúrgica não leva a melhora imediata, mas estabilização do quadro é esperada após algumas horas. Antibioticoterapia de amplo espectro é indicada em todos os casos.

CELULITE E ERISIPELA

Introdução e definições

As infecções de pele podem classificadas em três categorias, dependendo de sua extensão e profundidade:

- Infecções de derme e hipoderme: são as celulites e erisipelas bacterianas simples. Essas infecções envolvem a hipoderme até uma profundidade variável, sem necrose ou dano a tecidos musculares.
- Infecções de derme e hipoderme com necrose: são as infecções cutâneas como as celulites, mas com necrose dos tecidos conjuntivos e adiposos, sem lesões musculares profundas.
- Fasceíte necrotizante: é uma infecção muscular com necrose, que envolve a fáscia periférica profunda e se estende além dela.

A celulite e a erisipela são infecções cutâneas que se desenvolvem a partir da entrada de bactéria via soluções de continuidade e quebras de barreiras cutâneas. Representam quadros de inflamação aguda, piogênica da derme e tecidos subcutâneos inferiores associados, o que resulta em altas taxas de morbidade e em custos financeiros graves para o mundo.

De 2008 a 2009, a celulite foi responsável por 82.113 internações no Reino Unido, com tempo de internação médio de 7,2 dias e custo estimado de 133 milhões de euros. A celulite representou 1,6% das internações hospitalares de emergência nesse período. Nos Estados Unidos, as celulites e erisipelas têm uma incidência de 200 casos a cada 100.000 pacientes ao ano. Ainda nesse país, ocorreram mais de 600.000 hospitalizações em 2010, representando 3,7% de todas as admissões de emergência.

A celulite é causada por uma grande variedade de organismos. A maioria dos casos é originada por *Streptococcus pyogenes* ou *Staphylococcus*

aureus. No caso de erisipelas, a enorme maioria dos casos é gerada por estreptococos beta-hemolíticos. Uma revisão de estudos prospectivos e retrospectivos microbiológicos descobriu que o *S. aureus* foi responsável por 51% de todas as culturas de biópsias positivas para celulite, e o *Streptococcus* representou 27%; em outro estudo, houve predomínio dos estreptococos, representando 70% dos casos. Alguns agentes específicos ocorrem em determinadas situações:

- *Pastereulla multicida* e *Capnocytophaga*: associadas a mordidas de cachorros e gatos.
- *Aeromonas hydrophila*: quando se tem exposição à água.
- *S. aureus*: celulite orbital.
- *S. pneumoniae*: celulite orbital.
- *Streptococcus agalactiae*: celulite após dissecção de linfonodos pélvicos.
- *Clostridium*: em pacientes com mionecrose.
- Fungos: em pacientes imunossuprimidos.
- *Pseudomonas aeruginosa*: em pacientes com HIV e naqueles com pé diabético.

Nos Estados Unidos, uma preocupação importante são os agentes meticilino-resistentes (MRSA). Em um estudo multicêntrico, a prevalência de MRSA variou de 15% a 74% (59% no total). Em nosso país, os níveis de resistência aos agentes meticilino-resistentes são bem menores, mas representam um problema em progressão.

Fatores predisponentes

Um estudo prospectivo demonstrou que a população caucasiana aparentemente apresenta maior risco. O consumo de álcool e o tabagismo foram refutados como fatores de risco em estudos de caso-controle.

Fatores de risco comumente identificados incluem:

- Insuficiência venosa (mais frequente fator de risco).
- Linfedema (tanto um fator predisponente como uma complicação da celulite).
- Doença vascular periférica.
- *Diabetes mellitus*.
- Obesidade.
- *Tinea pedis*.
- Úlceras de membros inferiores.
- Trauma local.
- Picadas de inseto.

Em pacientes com linfedema, a terapia linfática, constituída por manipulação do sistema linfático através de massagem e drenagem, tem sido associada à redução da recorrência da celulite. Em um estudo prospectivo de 299 pessoas que se submeteram à terapia descongestionante linfática, a incidência de infecções de celulite diminuiu de 1,10 para 0,65 por pessoa por ano.

Diagnóstico e manifestações clínicas

O diagnóstico é clínico, podendo ser auxiliado por exames complementares. Tanto a celulite como a erisipela manifestam-se na pele como áreas com eritema, edema e aumento de temperatura. A diferenciação entre as duas condições se faz pelo tipo de envolvimento cutâneo, que, na erisipela, envolve a derme e a rede linfática superficial, enquanto na celulite envolve derme mais profunda e gordura subcutânea. Devido a esse diferente tipo de envolvimento, as duas condições diferem anatomicamente, sendo que a erisipela apresenta lesões que se elevam além do nível da pele, com uma clara linha de demarcação entre o tecido envolvido e o não envolvido.

A erisipela pode ainda ter manifestações características: lesão em borboleta na face ou envolvimento de orelha. A celulite pode ou não cursar com drenagem de secreção purulenta, o que não ocorre na erisipela. A erisipela tende ainda a apresentar manifestações sistêmicas mais pronunciadas, como febre e calafrios, enquanto a celulite costuma ter um curso mais indolente.

A celulite e a erisipela afetam mais comumente as extremidades inferiores e muitas vezes se apresentam como uma condição aguda e eritematosa e como área edemaciada de pele. Em casos graves, bolhas, úlceras, edema, linfangite associada e linfadenopatia podem estar presentes. Podem ocorrer sintomas sistêmicos como febre e mal-estar. Ambas as condições podem cursar com envolvimento de vasos linfáticos regionais e, na celulite de face, há trombose de seio cavernoso em pacientes com envolvimento de face.

Exames complementares

Usualmente, os exames laboratoriais não são necessários para o diagnóstico. Em um estudo prospectivo, a contagem de leucócitos aumentada apresentou especificidade de 84,5% e sensibilidade de 43,0%. O aumento da proteína C-reativa teve sen-

sibilidade de 67,1% e especificidade de 94,8% (valor preditivo positivo de 94,6% e valor preditivo negativo de 67,9%). Um nível elevado de proteína C-reativa é um melhor indicador de infecção bacteriana que uma contagem de leucócitos elevada, no entanto, um nível normal dessa proteína não pode descartar uma infecção. Outros exames laboratoriais bioquímicos em estudo não parecem úteis para o diagnóstico. Em pacientes em que será considerada internação, a avaliação de função renal e eletrólitos pode ser analisada.

Em relação a exames microbiológicos, estudos verificam que menos de 4% das hemoculturas coletadas em pacientes com celulite e erisipela são negativas e o exame não é custo-efetivo nesses pacientes. Assim, as hemoculturas são recomendadas apenas em pacientes com sintomas de sepse e febre associada (> 38°C).

As culturas de biópsias de pele e aspirações de lesões mostram resultados verdadeiros positivos em 20% e 10% dos casos, respectivamente. Assim, tais exames em pacientes com celulite têm benefício apenas naqueles selecionados, nos quais o diagnóstico é duvidoso.

Em relação a *swab* de ferida, um estudo prospectivo multicêntrico francês, com 214 pacientes, teve cultura positiva em 85,5% dos casos, com o *S. aureus* sendo responsável por 56% dos casos e o *Streptococcus* por 21% dos mesmos. Em muitos casos, os microrganismos eram resistentes à antibioticoterapia empírica inicial. As culturas de secreção de bolhas ou de pus provenientes da lesão são particularmente úteis.

Exames de imagem são úteis quando há suspeita de um abscesso subjacente associado a celulite e fasceíte necrotizante, ou quando o diagnóstico de celulite é incerto. A ultrassonografia com Doppler para avaliar presença de trombose venosa profunda (TVP) não é útil nesses pacientes, exceto naqueles com fatores de risco para TVP. O ultrassom pode, no entanto, detectar abscessos e orientar necessidade de procedimentos invasivos em casos selecionados ou sem melhora clínica ótima.

Outros estudos de imagem, como a ressonância magnética, podem ser úteis na suspeita de fasceíte necrosante. Deve-se suspeitar dessa possibilidade em pacientes com edema tenso, necrose da pele, crepitação, parestesias e contagens de leucócitos acima de 14.000 células/mm^3.

Diagnóstico diferencial

Outras condições podem mimetizar a celulite. Várias delas, especialmente nos membros inferiores, podem apresentar sinais e sintomas semelhantes aos dessa doença. Em um estudo prospectivo de 145 pacientes, 28% deles foram diagnosticados incorretamente com celulite de membro. Segundo o estudo, o diagnóstico mais comumente confundido com celulite foi dermatite de estase.

Manejo

A primeira decisão importante é em relação à necessidade de internação de pacientes com celulite ou erisipela. É essencial saber quando um paciente deve ser admitido no hospital para receber antibioticoterapia parenteral. Em um estudo prospectivo com 205 adultos consecutivamente internados em um hospital escocês em decorrência de celulite, 43% foram considerados como tratados excessivamente e como passíveis de serem manejados ambulatorialmente.

A maioria dos pacientes com celulite apresenta quadros leves, que podem ser tratados com antibióticos por via oral. Quando os pacientes têm sinais de toxicidade sistêmica ou eritema com progressão rápida, o tratamento inicial deve ser feito com antibióticos por via parenteral. A classificação de Eron ajuda a determinar a via da antibioticoterapia nessas situações, levando em consideração a presença de toxicidade sistêmica e de comorbidades. A classificação de Eron é apresentada na Tabela 1.

A classificação de Eron é baseada em opiniões de especialistas e está entre os sistemas de classificação mais amplamente utilizados para diagnóstico e tratamento de celulite.

Medidas gerais incluem repouso, elevação de membros afetados e analgesia. A área de celulite deve ser claramente marcada e deve haver avaliação diária quanto a sua progressão ou regressão, de modo a possibilitar a constatação da eficácia da antibioticoterapia em pacientes internados.

Entre opções de terapia por via oral, é recomendado o uso de cefalosporinas de primeira geração, como clindamicina, amoxicilina/clavulanato e tetraciclinas. Em casos de maior gravidade, pode ser realizada a associação de ciprofloxacina com clindamicina. A clindamicina é uma boa opção, com suscetibilidade em isolados tão alta quanto 93%. No entanto, o desenvolvimento de resistência não é incomum, uma vez que está relacionada a casos de *Clostridium dificile*.

TABELA 1 Classificação de Eron

Classe	Toxicidade sistêmica	Comorbidades	Antibióticos orais vs. parenterais	Tratamento internado ou ambulatorial
I	Sem sinais	Nenhuma	Oral	Ambulatorial
II	Duvidoso	Doença vascular periférica, obesidade ou insuficiência venosa	Intravenoso	Internação por 48 horas com antibioticoterapia parenteral e alta com terapia parenteral ambulatorial
III	Toxicidade significativa: confusão, taquicardia, taquipneia ou hipotensão	Instáveis	Intravenoso	Hospitalar
IV	Sepse grave ou fasceíte necrotizante	Instáveis	Intravenoso com possível debridamento cirúrgico	Hospitalar

A duração do tratamento deve ser individualizada, dependendo da resposta clínica. Em geral, 5 a 10 dias são suficientes para o tratamento.

Quando decidido por terapia parenteral, a oxacilina é recomendada em dose de 1 a 2 g a cada 4 a 6 horas, evitando doses menores que 6 g ao dia. Em casos em que a erisipela é a maior suspeita, o tratamento antibiótico parenteral pode ser realizado com cefalosporinas, como a cefazolina ou o ceftriaxona, 2 g ao dia, ou penicilina cristalina endovenosa.

Os pacientes costumam começar a apresentar melhora em 24-48 horas após o início da terapia antimicrobiana, embora ela possa se tornar visível apenas após 72 horas. Em pacientes sem resposta, deve-se considerar a possibilidade de agentes meticilino-resistentes; neste caso, a vancomicina é uma opção.

Em alguns pacientes, a melhora do quadro infeccioso pode levar à piora transitória do quadro inflamatório, que se confunde com piora clínica. Podem ser usados corticosteroides para diminuir essa resposta. Um estudo mostrou que o uso dessas medicações não afetou negativamente o risco de recidiva e reduziu discretamente tempo para melhora clínica e a duração do uso de antibiótico.

A terapia deve ser adaptada a resultados de cultura, se disponíveis, e a situações específicas; por exemplo, em casos de mordidas de cachorros, a *Pastereulla multicida* é frequente e responde bem à amoxicilina/clavulanato. Já pacientes com infecção por pseudomonas necessitarão de antibióticos de amplo espectro, como cefalosporinas de quarta geração ou carbapênemicos.

É sugerido considerar a mudança para terapêutica oral em pacientes sem febre por 48 horas, com regressão da celulite a partir de uma área claramente marcada (na revisão diária) e com queda nos níveis de proteína C-reativa.

ABSCESSOS CUTÂNEOS

Os abscessos cutâneos são coleções de pus abaixo da derme ou no tecido subcutâneo, podendo atingir tecidos mais profundos. São o resultado de uma infecção local, embora sejam descritos abscessos estéreis causados por substâncias irritantes à pele, que também podem causar acúmulo de pus na derme ou no tecido subcutâneo. Fatores de risco incluem colonização de narinas ou pele por *S. aureus*, principalmente se resistente à meticilina (MRSA). Contato com outros pacientes com abscessos, condições que levem à imunossupressão, diabetes ou abscessos cutâneos prévios também aumentam o risco.

Microbiologicamente, a grande maioria dos abscessos cutâneos é associada à infecção por *S. aureus*. Quando a contaminação é próxima a áreas específicas, como vulvovaginal, podemos ter múltiplos microrganismos.

Os estreptococos de pele podem eventualmente estar envolvidos e, quando há presença de folículos, podem ser encontrados pseudomonas, cândida e outras espécies.

A apresentação clínica ocorre na forma de um nódulo edemaciado e eritematoso, hipersensível e com massa flutuante, muitas vezes com áreas de celulite associada. O diagnóstico de um abscesso da pele com base no exame físico é usualmente simples e se mostra correto quando realizadas a incisão e a drenagem do mesmo. No entanto, abscessos que se estendem mais profundamente na derme e no subcutâneo, especialmente aqueles associados a celulite extensa, podem ser mais difíceis de diagnosticar uma vez que o endurecimento dos tecidos sobrejacentes pode impedir que pontos de flutuação sejam observados.

Em geral, os abscessos são dolorosos e pode ocorrer adenopatia regional associada. Já sintomas sistêmicos, como febre e calafrios, são raros. Os abscessos podem ainda apresentar drenagem espontânea e podem ser secundários à bacteremia sistêmica, apesar de, mais frequentemente, serem causados por infecções locais.

Exames complementares têm papel limitado nesses casos. Estudos sugerem que a ultrassonografia de partes moles aumenta a precisão diagnóstica e pode influenciar o manejo. Em um estudo prospectivo, a ultrassonografia resultou em uma mudança no manejo em 56% dos casos. Em outro estudo, realizado em população pediátrica, a ultrassonografia só melhorou a precisão diagnóstica quando o exame clínico não indicava claramente a presença de uma lesão de pele requerendo drenagem.

Nossa recomendação é utilizar a ultrassonografia quando o paciente apresentar áreas de celulite extensas em que se acredita que o exame físico não pode descartar um abscesso profundo, em particular no caso de pacientes nos quais o antibiótico inicial não resolveu os sintomas.

Manejo

Aspiração com agulha tem sido utilizada tanto para diagnóstico quanto para tratamento de abscessos. Apesar de a aspiração de pus poder confirmar a presença de um abscesso, ausência de material purulento aspirado não necessariamente exclui sua presença e a aspiração com agulha pode não ser suficiente para drenar todo o pus.

Para lesões pequenas, o uso de compressas quentes com aplicação local pode ser suficiente para a resolução do quadro, porém outros casos vão requerer incisão e drenagem e, se possível, o material deverá ser enviado para cultura. Se existe risco de endocardite, profilaxia deve ser realizada conforme indicações tradicionais.

A maioria dos abscessos pode ser manejada ambulatorialmente. Abscessos maiores podem necessitar de avaliação no departamento de emergência. O tratamento primário é incisão e drenagem; a incisão deve ser longa o suficiente para garantir a drenagem completa. Um estudo sugeriu que muitos abscessos podem ser adequadamente drenados através de uma incisão curta (comprimento médio de 1 cm). O procedimento de drenagem é particularmente doloroso e deve ser realizado cuidadosamente e com anestesia local. Apesar da anestesia local ou regional ser adequada, sedação ou anestesia geral devem ser consideradas para pacientes com grandes abscessos, para crianças e para pacientes com abscessos localizados em áreas particularmente sensíveis.

O sucesso da drenagem é menos frequente na aspiração com agulha guiada por ultrassonografia que na incisão, com taxas de suscesso de 26% e 80%, respectivamente. Assim, se a aspiração com agulha for o método escolhido como tratamento, o paciente deve ser avisado da eventual necessidade da realização posterior de uma incisão no caso de a drenagem não ser bem-sucedida.

Antibióticos sistêmicos devem ser utilizados em pacientes com sintomas sistêmicos de infecção. Antibioticoterapia empírica pode ser realizada com cefalosporinas de primeira geração, como a cefalexina, com dose de 500 mg a cada 6 horas por 7 dias. Em suspeita de infecção por agentes MRSA, devem-se considerar vancomicina, linezolida e daptomicina. O surgimento de resistência à clindamicina e a tetraciclinas tem sido observado em algumas comunidades; os médicos devem, portanto, estar cientes de padrões locais de suscetibilidade. Uma opção de antibiótico para infecções por agentes MRSA é a clindamicina em dose de 300-600 mg a cada 8 horas por 7 dias. A antibioticoterapia pode ser adaptada conforme resultados de culturas de secreção.

Medidas preventivas incluem descolonização do paciente e medidas de contatos domiciliares em pacientes com infecções recorrentes. Em um estudo randomizado, envolvendo 183 crianças com pelo menos um episódio de abscesso por *S. aureus* e colonização de narinas anteriores, axilas ou pregas inguinais, a descolonização foi realizada com a utilização de um regime de cinco dias de higiene, tratamento com mupirocina nasal e lavagem do corpo com clorexidina. Foi associada a diminuição de risco absoluto de 20% de novas infecções no período do estudo.

Esse regime tem sido recomendado para pacientes com infecções recorrentes e que são colonizados com MRSA em narinas anteriores e axilas e em região inguinal ou outras áreas, sendo que o tratamento pode ser estendido a outros membros da família. Outra abordagem em pacientes com duas ou mais infecções cutâneas por MRSA é o uso de 10 dias de mupirocina nasal duas vezes por dia, realização de

lavagem corporal diária com clorexidina e administração de um antibiótico anti-MRSA oral, o que leva a diminuição significativa do risco de infecção.

FASCEÍTE NECROTIZANTE

A fasceíte necrotizante é uma infecção bacteriana rapidamente progressiva e com potencial letal elevado. A infecção é rara e não existem dados confiáveis de literatura brasileira para definir sua incidência, mas no que diz respeito a dados internacionais, acredita-se que ocorram cerca de 1.000 casos/ano nos Estados Unidos e cerca de 500 casos/ano no Reino Unido. Outras estatísticas estimam 3,5 casos a cada 100.000 pessoas ao ano. Como dados nacionais infelizmente não estão disponíveis, com frequência esse é um diagnóstico realizado em necropsia.

Essas infecções são divididas em dois grupos principais: um primeiro que engloba infecções causadas por flora polimicrobiana e um segundo com infecções causadas por estreptococos do grupo A.

A infecção usualmente se inicia na fáscia superficial e, posteriormente, os tecidos moles profundos são envolvidos. O diagnóstico é difícil e o limiar para suspeição deve ser baixo, pois vários casos têm diagnóstico apenas após óbito. Os pacientes não tratados evoluem com sepse grave e refratária à terapia antibiótica. Mesmo com o tratamento cirúrgico, a mortalidade é de 20 a 40%.

A fasceíte necrotizante pode ocorrer em qualquer faixa etária, mas é rara em crianças. Um estudo demonstrou que a mediana de idade em pacientes com a doença é de 40 e 50 anos de idade.

Etiologia

Diversos microrganismos estão associados ao quadro, mas os estreptococos são os mais comumente implicados, em particular o *Streptococcus pyogenes* e menos comumente os estreptococos do tipo B. Outros agentes infecciosos relevantes incluem o *S. aureus* e agentes anaeróbios. Além disso, em algumas séries, flora microbiana chega a ser encontrada em 40% dos casos.

As infecções necrotizantes do tecido mole são divididas em:

Tipo I

A infecção é polimicrobiana e pelo menos um agente anaeróbio está envolvido (mais comumente *Bacteroides*, *Clostridium* e *Peptostreptococcus*) associado a pelo menos um agente aeróbio facultativo, sendo o mais comum o estreptococo do grupo A e também enterobactérias como *E. coli*, *Enterobacter* e *Klebsiella*. Raramente pseudomonas estão envolvidas nesse quadro infeccioso.

Tipo II

Esse tipo de infecção é causado por estreptococos do grupo A e é também denominado de gangrena estreptocócica. Outras causas são *Aeromonas hydrophyla*, associada a traumas em ambiente aquático, e *Vibrio vulfinica*. Ocasionalmente, pode ser originada por infecções por *S. aureus* e por outros estreptococos beta-hemolíticos.

Quando a infecção é causada por uma população mista de agentes anaeróbios e envolve região perineal, pode ocorrer a chamada síndrome de Fournier, em que há quadro de gangrena escrotal. Quando ocorre envolvimento por *Clostridium*, pode haver formação de gás em tecido muscular, caracterizando a chamada gangrena gasosa comum ou a mionecrose por *Clostridium*. A mionecrose é um quadro mais raro que a fasceíte necrotizante.

Fatores de risco para o desenvolvimento de fasceíte necrotizante incluem *diabetes mellitus*, hepatite C, neoplasias, uso de drogas injetáveis e uso prolongado de anti-inflamatórios não esteroidais. Outros fatores associados incluem internação hospitalar prolongada, procedimentos cirúrgicos, história de trauma, varicela em crianças e internação em UTI.

Fisiopatologia

O envolvimento inicial é limitado à fáscia superficial, ocorrendo posteriormente rápida extensão secundária, trombose de pequenos vasos sanguíneos da fáscia e processo necrótico, que se alastra para as fáscias profundas. O tratamento antibacteriano é prejudicado, pois os tecidos moles e músculos servem como barreira à penetração dos antimicrobianos. O baixo suprimento sanguíneo local facilita o alastramento do quadro infeccioso.

Manifestações clínicas e diagnóstico

As manifestações não são específicas, de forma que o diagnóstico pode ser difícil; na maioria dos casos, a manifestação inicial se dá com alterações cutâneas compatíveis com infecção local ou febre, sendo que, usualmente, a febre é associada a dor muscular. O paciente pode apresentar curso rápido e fulminan-

te, com desenvolvimento de choque séptico em horas a dias; no entanto, em geral a evolução é consideravelmente mais lenta, particularmente em pacientes idosos ou com diabetes. As alterações cutâneas podem mimetizar hematomas, celulites, erisipelas, artrite séptica ou trombose venosa.

A descrição clássica de "bolhas hemorrágicas", crepitação e necrose tecidual não é frequente e só ocorre com pelo menos cinco dias de infecção estabelecida. Os pacientes com edema local significativo podem evoluir com síndrome compartimental.

Linfangite e linfadenite satélite são frequentes. Edema do membro envolvido ocorre em cerca de 80% dos pacientes, usualmente com hipersensibilidade significativa e eritema, além de lesões cutâneas em cerca de metade dos casos. As lesões cutâneas inicialmente são eritematosas, com partes azul-acinzentadas e, posteriormente, podem evoluir com a formação de bolhas, até a evolução posterior com gangrena.

O paciente pode-se manter em estado geral relativamente bom até fases avançadas da doença e, muitas vezes, apresenta apenas dor, sem febre ou outras alterações sistêmicas. A dor costuma ser intensa e desproporcional aos sinais flogísticos encontrados. Com a evolução do quadro infeccioso, pode ocorrer perda da inervação local, com alterações de sensibilidade. Hipersensibilidade local é um achado sugestivo, porém inespecífico. Os locais mais comumente acometidos são a parede abdominal, as extremidades, a pelve e a parede torácica; entretanto, outras regiões podem ser acometidas.

Pacientes com quadro séptico podem evoluir com febre, usualmente com temperatura entre 38,5 e 40°C, taquicardia e toxicidade sistêmica. Outros sintomas incluem mialgias, diarreia, mal-estar e anorexia.

O diagnóstico de fasceíte necrotizante depende dos seguintes critérios:

- Achado de biópsia.
- Achado intraoperatório de fáscias com alteração de cor, necrosada e com fácil ruptura de tecidos com sonda.
- Resposta inadequada ao tratamento antibiótico para infecções cutâneas.

Exames complementares

Os exames complementares não são diagnósticos na fasceíte necrotizante, mas marcadores inflamatórios costumam estar alterados e a proteína C-reativa costuma estar significativamente elevada, mesmo nos primeiros dias do quadro.

Leucocitose costuma ocorrer e hemoculturas devem ser colhidas em todos os pacientes. A presença de hiponatremia em pacientes com quadro séptico é sugestiva de infecção de tecidos moles e pode ajudar no diagnóstico. A dosagem de enzimas musculares deve ser realizada em todos os pacientes e níveis aumentados sugerem necrose muscular e implicam risco aumentado de desenvolvimento de disfunção renal.

As culturas são indicadas e as hemoculturas são positivas em mais de 60% dos casos, principalmente em pacientes com flora microbiana.

A radiografia simples pode mostrar espessamento e hiperdensidade relativa dos tecidos moles; gás é raramente visível. Tal exame, no entanto, costuma auxiliar pouco no diagnóstico.

A tomografia computadorizada (TC) mostra edema das fáscias e gás entre os tecidos musculares. A sensibilidade do espessamento assimétrico das fáscias ocorre em 80% dos casos e a presença de gás em tecidos musculares aparece em pouco mais de 50% deles. O exame é sensível, com uma série de casos com sensibilidade próxima a 100%, mas os achados são pouco específicos. Os pacientes podem ainda ter insuficiência renal como complicação do quadro infeccioso, o que contraindica o uso de contraste e prejudica a performance do exame.

A ressonância magnética (RM) é um método também sensível e que documenta com maiores detalhes as lesões dos tecidos moles, permitindo melhor avaliação de sua distribuição que a TC; porém, tem menor sensibilidade para detectar gás nos tecidos musculares e fáscias. A principal anormalidade encontrada em pacientes nessa condição é o espessamento das fáscias profundas, com hipersinal em T2. As lesões podem ser diferenciadas das encontradas na piomiosite pelo predomínio das lesões em fáscias comparadas às lesões musculares predominantemente encontradas na piomiosite. Podem ainda ser encontrados abscessos e bolhas de gás. A sensibilidade da RM em pequenas séries chegou a 100%; o exame, entretanto, é considerado por alguns como hipersensível e seus achados nem sempre podem diferenciar a fasceíte necrotizante de outras infecções, como a celulite necrotizante.

A ultrassonografia é um exame de menor utilidade nesses pacientes, mas eventualmente

pode ser diagnóstica. O benefício da ultrassonografia parece ser maior em pacientes da faixa etária pediátrica, pois os tecidos moles são menos espessos e permitem uma avaliação mais precisa dos planos profundos.

O esteio diagnóstico continua sendo, mesmo nos dias atuais, a exploração cirúrgica. A decisão de exploração cirúrgica dos tecidos moles deve idealmente ser tomada precocemente e a extensão da incisão deve ser de quantidade de pele suficiente que permita a exploração de tecidos moles. Se durante a exploração for encontrada fáscia necrótica e liquefação de tecidos, a ressecção deve ser continuada até que se atinjam novamente tecidos saudáveis.

Tratamento

O debridamento cirúrgico deve ser precoce e agressivo. Em pacientes sépticos, a intervenção cirúrgica não leva à melhora imediata, mas a estabilização do quadro é esperada após algumas horas, embora o paciente deva permanecer internado em UTI. Pacientes com importante dor muscular, com aumento de enzimas musculares e com quadro febril e séptico têm indicação de exploração cirúrgica, mesmo se os exames de imagem não forem claros em relação à presença de fasceíte necrotizante.

O uso de antibioticoterapia de amplo espectro é indicado e ela deve ser adaptada aos resultados de cultura. A combinação de carbapenêmico ou outro betalactâmico com betalactamase e clindamicina é uma boa opção. A clindamicina tem um papel adicional por sua função bacteriostática e seu uso é associado à inibição de antígenos pelos estreptococos, com menor evolução para choque. Em pacientes graves, alguns autores indicam também cobertura para estafilococos meticilino-resistentes com vancomicina. Essa cobertura antibiótica pode ser descalonada conforme resultados de cultura. Como a infecção é principalmente por estreptococos, muitas vezes eles são suscetíveis a penicilina cristalina ou oxacilina, que poderão substituir os antibióticos de maior espectro comumente utilizados. A terapia deve ser adaptada em relação ao diagnóstico etiológico microbiológico.

A imunoglobulina teve efeito benéfico em um estudo pequeno e pode ser utilizada. A dose reco-

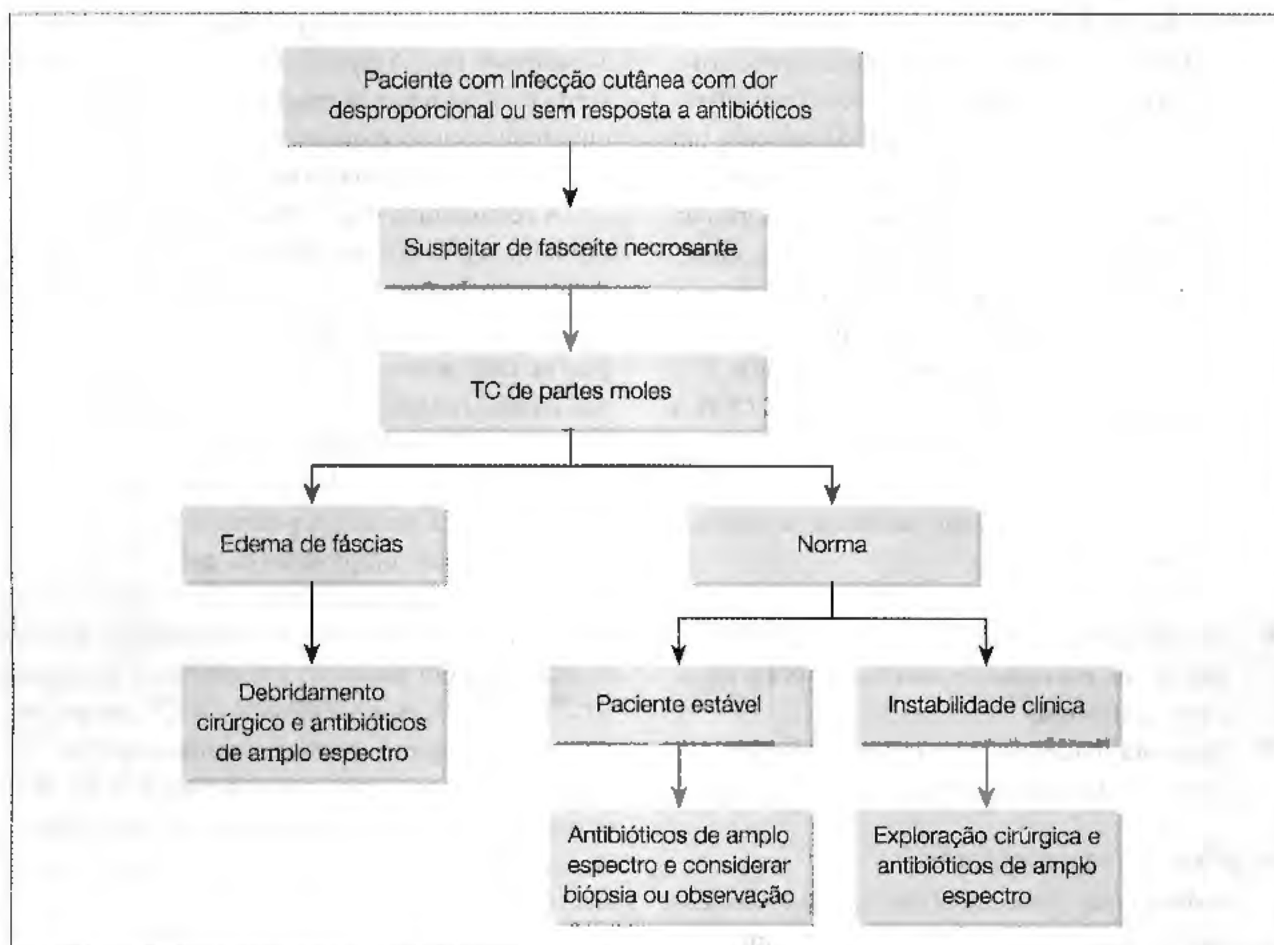


FIGURA 1 Infecções cutâneas.

mendada é de 1 g por kg no primeiro dia e 0,5 g por kg no segundo e no terceiro dias.

A utilidade da terapia hiperbárica nesses pacientes é discutível, com resultados de estudos conflitantes. O procedimento parece diminuir a necessidade de debridamento cirúrgico, porém tal terapia não deve ser recomendada de rotina.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Malguem J, et al. Necrotizing fasciitis: Contributions and limitations of diagnostic imaging. Joint Bone Spines. 2012.
2. Naya DA, Dellinger EP. Necrotizing soft-tissue infection: diagnosis and managemet. Clin Infect Diseases. 2007;44:705.
3. Phoenix G, et al. Diagnosis and management of cellulitis. BMJ. 2012;345e4955.
4. Singer AJ, Talan DA. Management of skin abscesses in the era of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. N Engl J Med. 2014;370:1039.
5. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. Clin Infect Dis. 2014;59:147.
6. Sultan H, et al. Necrotizing fasciitis. BMJ. 2012;345:e4274.
7. Swartz NM. Cellulitis. N Engl J Med. 2004;350899:904-12.

65

Ebola

Rodrigo Antonio Brandão Neto

Pontos importantes

- O Ebola é um vírus de alta virulência causador de doença grave e de alta letalidade.
- Todas as espécies do vírus, com exceção do Ebola Reston, são associadas com doença humana.
- A transmissão ocorre por contato direto com fluidos corporais contendo o vírus, como sangue, vômito, urina, fezes e provavelmente suor. O vírus parece ser capaz de causar contaminação por diversas rotas, como ingestão, inalação ou passagem por aberturas na pele. Ainda não se sabe se o vírus é capaz de causar contaminação por pele íntegra.
- O período de incubação é de 2-21 dias (média 8 a 10 dias), e a doença tem início súbito.
- As manifestações iniciais podem ser inespecíficas, como síndrome gripal, com febre, calafrios, mal-estar e mialgia, e, em particular, cefaleia grave, dor muscular em região dorsal e dor de garganta com duração de 1 a 3 dias.
- Os sinais e sintomas posteriores indicam envolvimento de vários sistemas com náuseas, dispneia, hipotensão e sintomas neurológicos.
- As manifestações hemorrágicas ocorrem no pico da doença e incluem petéquias, equimoses, hematomas secundários a punção venosa, hemorragias das mucosas e hemorragias viscerais.
- Choque hipovolêmico costuma ocorrer do 7° ao 10° dia de evolução.
- Os achados laboratoriais são inespecíficos e incluem leucopenia, plaquetopenia e alteração de enzimas hepáticas.
- O diagnóstico é baseado nos antecedentes epidemiológicos e nos resultados de RT-PCR. Ensaios ELISA podem ser utilizados e são positivos no 2° dia de sintomas.
- O tratamento é de suporte e medidas de prevenção de transmissão com uso de rigorosos processos de barreira são recomendadas.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

O vírus Ebola é um dos vírus que afetam humanos com maior virulência. É associado com doença grave e apresenta alta letalidade. A combinação desta letalidade com a ausência de opções de tratamento torna o Ebola uma das mais importantes preocupações da Organização Mundial da Saúde no momento.

Tanto o vírus Ebola como o vírus Marburg são membros da família *Filoviridae*. Os filovírus são RNA vírus de morfologia variável, envelopados, não segmentados. Esses vírus possuem um diâmetro uniforme de 80 nm, mas podem variar bastante de comprimento, com medidas de até 14.000 nm. O genoma é composto por sete genes. Uma distinção importante do vírus Ebola de outros vírus é a produção de um polímero solúvel, que é o produto primário do gene da sua glicoproteína, e é secretado em grandes quantidades a partir de células infectadas.

O vírus Marburg e o Ebola eram denominados de vírus de febre hemorrágica, porém, considerando que apenas uma pequena porcentagem dos pacientes com infecção pelo Ebola desenvolve hemorragia significativa, o termo não é apropriado e foi abandonado.

EPIDEMIOLOGIA

Todos os tipos de vírus Ebola são agentes causadores de doença infecciosa grave, que atinge humanos e pode causar uma febre hemorrágica viral, chamada de febre hemorrágica pelo Ebola. A exceção é a

espécie do vírus Ebola Reston, que não tem sido associada com a doença humana e pode ser encontrado nas Filipinas.

Os primeiros casos de febre hemorrágica por filovírus foram relatados em 1967 na Alemanha e na ex-Iugoslávia, e o agente causador foi um vírus Marburg. Esses casos ocorreram em trabalhadores de uma fábrica de vacinas após contato com macacos que foram importados de Uganda. Casos semelhantes de febre hemorrágica foram descritos em 1976 em surtos no Sudão e no Congo. Na avaliação de espécimes dos surtos de 1976 foi isolado o agente causador, que foi chamado de vírus Ebola, nome dado por causa de um pequeno rio no noroeste da República Democrática do Congo. Essas duas epidemias foram causadas por duas espécies distintas de vírus Ebola, que foram denominados vírus Ebola Sudão e vírus Ebola Zaire. Há uma terceira espécie de vírus Ebola africano, o vírus Ebola Costa do Marfim, descoberto em 1994. A mais recente descoberta é o vírus Ebola Bundibugyo, a quarta espécie africana de vírus patogênica para humanos do Ebola, encontrada na África equatorial.

Em 2014 ocorreu o maior surto de Ebola da história, na África Ocidental, com espécies do vírus Ebola Zaire. A epidemia se iniciou na Guiné, se espalhando para Libéria, Serra Leoa e Nigéria, e perfazendo aproximadamente 29.000 casos prováveis, suspeitos ou confirmados da doença, com 11.000 mortes. Essa foi a primeira vez que um surto do vírus Ebola ocorreu fora da África Central: o primeiro caso de Ebola nos Estados Unidos foi um viajante da Libéria que desenvolveu sintomas 5 dias após sua chegada.

FISIOPATOLOGIA

Um dos grandes mistérios a respeito do vírus Ebola são seus reservatórios. Acredita-se que o vírus pode persistir como uma infecção assintomática ou subclínica em reservatórios, que poderiam ser morcegos ou primatas, com pouca ou nenhuma transmissão, e ser ativado de forma esporádica por meio de um estímulo adequado. O estímulo poderia ser estresse, coinfecção, mudança nas fontes de alimentos e gestação, como demonstrado experimentalmente. Essa hipótese explicaria a natureza esporádica e a periodicidade dos surtos de Ebola hemorrágica.

A transmissão ocorre por contato direto com fluidos corporais contendo o vírus, como sangue, vômito, urina, fezes e provavelmente suor. O vírus, em experimentos laboratoriais, parece ser capaz de causar contaminações por várias rotas, como ingestão, inalação e passagem por aberturas em pele. Ainda não se sabe se o vírus é capaz de causar contaminação por pele íntegra. Inquéritos epidemiológicos com familiares de mortos em surtos de Ebola demonstram que o risco de contrair a doença existe apenas com contato direto com os fluidos corporais. Outras formas de contágio parecem ser exposição a morcegos e primatas, contaminação acidental em laboratórios e possibilidade de uso como arma biológica. Existem alguns relatos de transmissão nosocomial em situação em que a equipe não utilizou a proteção respiratória adequada.

O vírus Ebola entra no hospedeiro através de soluções de continuidade em mucosas, tanto por escoriações na pele, quanto por introdução via parenteral. A maioria das infecções humanas em surtos ocorre por contato direto com pacientes infectados ou com cadáveres. Partículas do RNA do vírus do Ebola já foram detectadas no sêmen, secreções genitais e pele de pacientes infectados.

Nos seres humanos, a via de infecção parece afetar o curso da doença. O período médio de incubação para os casos de infecção pelo vírus Ebola Zaire com via conhecida de transmissão parenteral é de 6,3 dias, contra 9,5 dias para exposição por contato. Além disso, a taxa de letalidade em 1976 do surto do vírus Ebola Zaire foi de 100% nos casos associados com infecção parenteral, em comparação com cerca de 80% nos casos de contato por exposição.

O vírus Ebola tem um amplo tropismo celular, infectando uma grande variedade de tipos de células, incluindo monócitos, macrófagos, células dendríticas, células endoteliais, fibroblastos, hepatócitos e células adrenais. Células adrenocorticais e vários tipos de células epiteliais podem dar suporte à replicação destes vírus. Macrófagos, monócitos e células dendríticas são provavelmente as primeiras células a serem infectadas. A partir das células dendríticas ocorre a disseminação do vírus, que se espalha a partir do local inicial da infecção para linfonodos regionais pelo sistema linfático e pela corrente sanguínea para fígado, timo, tecidos linfoides e baço. Ocorre extensa destruição tecidual e resposta inflamatória sistêmica importante, com liberação de citocinas e quimiocinas, entre outras células pró-inflamató-

rias. Concentrações séricas de óxido nítrico aumentadas em pacientes com Ebola foram associadas com aumento de mortalidade e vários distúrbios patológicos, incluindo apoptose de linfócitos, dano tecidual, perda de integridade vascular e choque.

Vários graus de necrose hepatocelular foram relatados em pessoas infectadas pelo vírus, no entanto, as lesões hepatocelulares não são graves para evoluir com hepatite fulminante, o que mostra que existem outras alterações no sistema de coagulação secundárias à infecção pelo Ebola. Provavelmente a infecção pelo vírus desencadeia uma reação de coagulação intravascular disseminada (CIVD). Além disso, os resultados de muitos estudos mostraram evidência histológica e bioquímica de CIVD durante a infecção pelo Ebola em primatas. O mecanismo responsável pelo desencadeamento dos distúrbios da coagulação induzidos pelo vírus não está totalmente compreendido. A liberação de citocinas pró-inflamatórias e de outros mediadores provoca comprometimento vascular e de sistemas de coagulação, levando à falência de múltiplos órgãos e à síndrome que em alguns aspectos se assemelha ao choque séptico.

Infecção adrenocortical e necrose foram também relatadas em seres humanos e em primatas não humanos infectados pelo vírus. A alteração da função adrenocortical pela infecção pelo vírus Ebola pode ter um papel especialmente importante na evolução do choque, além de alterações na natremia e na volemia.

Ocorrem ainda alterações na função imune com depleção linfoide por apoptose e por necrose, frequentemente observadas no baço, no timo e em linfonodos de pacientes com doença fatal.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As espécies diferentes do vírus Ebola causam síndromes clínicas também um pouco diferentes.

O período de incubação é geralmente de 2-21 dias, seguido pelo início súbito de febre hemorrágica, com média de 8 a 10 dias, mas com variação dependente da rota de contaminação.

A apresentação inicial é com sintomas inespecíficos similares aos de uma síndrome gripal, com febre, calafrios, mal-estar e mialgia, e, em particular, cefaleia grave, dor muscular em região dorsal e odinofagia. Nesta primeira fase, com duração de 1-3 dias, a febre é o sintoma mais frequentemente descrito, em mais de 80% dos pacientes, e costuma ser alta, podendo superar os 40°C.

Os sinais e sintomas posteriores indicam o envolvimento de vários sistemas e incluem sintomas sistêmicos (prostração) e principalmente gastrointestinais (anorexia, náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia), respiratórios (dor torácica, falta de ar, tosse, corrimento nasal), vasculares (hiperemia conjuntival, hipotensão postural, edema) e neurológicos (cefaleia, confusão, coma). Surgem manifestações hemorrágicas durante o pico da doença, que incluem petéquias, equimoses e hematomas secundários a punção venosa, hemorragias das mucosas, e em necropsias são evidentes hemorragias viscerais.

Uma erupção maculopapular não pruriginosa associada com grau variável de eritema e descamação aparece após 5-7 dias de evolução da doença. Esse achado ajuda no diagnóstico diferencial e é geralmente seguido por descamação nos sobreviventes. Os sintomas gastrointestinais costumam aparecer após 3 dias de doença e incluem náuseas, vômitos, diarreia aquosa e dor abdominal, que por vezes é associada a hiperamilasemia e pancreatite. Em fases posteriores ocorrem choque, convulsões, distúrbios metabólicos graves, e em mais da metade dos casos ocorrem coagulopatia e sangramentos.

A próxima fase da doença ocorre aproximadamente após 7-10 dias, quando os pacientes podem evoluir com choque. Nessa fase ocorre a maioria dos eventos fatais.

Pacientes com doença fatal desenvolvem sinais clínicos precocemente durante a infecção e morrem, tipicamente, entre 6 e 16 dias com choque hipovolêmico e falência de múltiplos órgãos. Em casos não fatais, os pacientes podem ter febre durante vários dias e melhoram normalmente em torno de 6 a 11 dias após o início dos sintomas. O período de convalescença pode ser maior e, muitas vezes, é associado a artralgias e a outros sintomas que aparecem devido à formação de complexos antígenos-anticorpos.

Na convalescença podem ocorrer sequelas como mielite, hepatite recorrente, psicose ou uveíte. Em gestantes existe um risco aumentado de aborto e alta taxa de morte para crianças de mães infectadas.

A Tabela 1 sumariza os principais achados na infecção pelo Ebola e a Tabela 2 mostra as quatro fases da evolução da doença.

TABELA 1 Principais achados clínicos na infecção pelo Ebola

Sintoma	Frequência
Febre	80-90%
Fadiga	65-76%
Diarreia	60-65%
Cefaleia	50-58%
Vômitos	57-70%
Mialgias	35-42%
Tosse	22-35%
Rash	3-10%
Anorexia	43-67%
Dor abdominal	40-62%
Dispneia	15-25%
Conjuntivite	8-15%
Sangramento	11-21%

TABELA 2 Evolução clínica dos pacientes com Ebola

Fase	Tempo dos sintomas	Achados clínicos
Inicial	0-3 dias	Febre, mal-estar, fadiga e mialgia
Gastrointestinal	3-10 dias	Dor epigástrica, náusea, diarreia, astenia, conjuntivite, dor abdominal
Choque ou recuperação	7-10 dias	Choque, alteração do nível de consciência, taquicardia e oligúria
Complicações tardias	> 10 dias	Hemorragia, infecção, artralgia, meningoencefalite, alterações neurocognitivas

EXAMES COMPLEMENTARES

Os achados laboratoriais são pouco característicos, mas incluem leucopenia (por vezes menos que 1.000 células por mL), com a leucopenia ocorrendo precocemente na doença. A leucopenia é associada a linfopenia. Ocorrem ainda neutrofilia relativa com desvio à esquerda e linfócitos atípicos, trombocitopenia em geral leve (50.000-100.000 células por mL) com nadir da contagem plaquetária ocorrendo entre o sexto e oitavo dia de evolução, aumento das transaminases (aspartato aminotransferase geralmente superior a alanina aminotransferase com valores em geral inferiores a 1.000 u/L), hiperproteinemia e proteinúria.

Pode ocorrer aumento da protrombina e por vezes da tromboplastina parcial e dos produtos de degradação da fibrina, podendo evoluir com quadro de coagulação intravascular disseminada. Em uma fase posterior pode ocorrer infecção bacteriana secundária, que cursa com aumento de leucócitos em torno dos dias 6 a 11 da doença. Alterações de função renal com proteinúria são achados comuns em pacientes que evoluem com a progressão da doença, podendo ocorrer alterações eletrolíticas como hiponatremia, hipocalemia, hipomagnesemia e hipocalcemia.

DIAGNÓSTICO E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico inicial do Ebola é baseado na avaliação clínica e nos antecedentes epidemiológicos. A infecção pelo vírus Ebola pode ser suspeitada em quadros febris agudos com antecedente de viagem à área endêmica.

A identificação pode ser difícil, pois outras causas de febre são importantes nestas regiões, em particular a malária e a febre tifoide, seguidas por outras causas, como shigelose, meningococcecemia, leptospirose, febre recorrente, tifo, tifo murino, febre amarela, febre Chikungunya e hepatite viral fulminante. Outras causas de febre hemorrágica, como o hantavírus ou a febre Lassa, fazem necessariamente parte do diagnóstico diferencial (Tabela 3).

O Center of Diseases Control (CDC) recomenda suspeitar do diagnóstico em pacientes com febre acima de 38,5°C e sintomas adicionais, que podem ser cefaleia grave, mialgia, vômito, diarreia e dor abdominal. Se o paciente apresentar antecedente epidemiológico positivo, o diagnóstico de Ebola pode ser considerado.

O diagnóstico laboratorial de febres hemorrágicas virais é feito em centros de referência nacional e internacional. O diagnóstico laboratorial do vírus Ebola é obtido de duas maneiras:

- Avaliação de respostas específicas imunes à infecção.
- Detecção de partículas virais ou componentes de partículas em indivíduos infectados.

Testes rápidos, como o RT-PCR em sangue ou outros líquidos corporais, e detecção de antígenos por ELISA são os ensaios primários para diagnosticar doença aguda. O RT-PCR pode ser positivo desde o 1º dia antes dos sintomas e a confirmação via detecção de antígenos virais é positiva a partir

TABELA 3 Diagnóstico diferencial da infecção pelo vírus Ebola

Diagnóstico	Característica
Dengue	Transmitida pelo mosquito Aedes, pode evoluir com quadro hemorrágico
Febre do Nilo	Ocorre principalmente em imunossuprimidos na Ásia, na África e em algumas partes da Europa
Chikungunya	Raramente cursa com manifestações hemorrágicas, pode cursar com artralgia significativa
Hantavírus	Pode evoluir com síndromes hemorrágicas ou cardiopulmonares. Ocorre principalmente na Ásia
Malária	Viagens para África ou outros locais epidêmicos, febre cíclica
Febre Lassa	Ocorre na África Ocidental, pode cursar com febre hemorrágica
Hepatites virais	Dores articulares mais limitadas, raramente cursa com hemorragia, exceto no contexto de hepatite fulminante
Leptospirose	Antecedente de contato com água de enchentes

do terceiro dia até 7-16 dias após o início dos sintomas. Para a detecção dos anticorpos nos ensaios ELISA, os anticorpos IgM podem aparecer tão precocemente quanto 2 dias do início dos sintomas e desaparecer de 30 a 168 dias após a infecção. Anticorpos IgG desenvolvem-se entre 6 e 18 dias após o início da infecção e podem persistir por muitos anos. A presença de anticorpos IgM ou títulos crescentes de IgG são um forte indício para o diagnóstico presuntivo de Ebola. Diminuição dos títulos de IgM, aumento dos títulos de IgG (quatro vezes), ou ambos, em sucessivas amostras pareadas, são altamente sugestivos de infecção recente.

Em pacientes com RT-PCR negativo, mas com suspeita da doença, o exame deve ser repetido em 72 horas. Caso venha negativo em pacientes com mais de 72 horas de sintomas, pode-se descartar o diagnóstico de infecção pelo Ebola.

TRATAMENTO

O manejo é baseado no isolamento de pacientes com uso de rigorosos procedimentos de enfermagem, como procedimentos de barreiras com roupas e máscaras de proteção. Esses procedimentos têm sido suficientes para interromper rapidamente a transmissão em ambientes hospitalares na África rural; é necessário realizar treinamento adequado da equipe para poder utilizar adequadamente todo o vestuário para atendimento desses pacientes. Para os membros de comunidades rurais africanas, cadáveres são riscos residuais e devem ser tratados em conformidade. Funerais tradicionais africanos, que envolvem lavar os corpos, podem contribuir para a propagação do vírus e potencializar os surtos.

O tratamento atualmente é basicamente de suporte e sintomático. Os pacientes apresentam grandes perdas de volume, por vezes similares aos vistos em pacientes com cólera. Esses déficits devem ser repostos, assim como devem ser corrigidas as alterações eletrolíticas secundárias. O paciente pode necessitar de suporte e monitorização cardiovascular, pois boa parte dos pacientes evolui com arritmias e complicações do excesso de fluidos, que devem ser acompanhadas com monitorização frequente.

Infecções secundárias são complicações frequentes e devem ser tratadas na suspeita com cobertura para Gram-negativos. Em situações específicas, como pneumonia nosocomial e infecções de cateter central, deve ser prescrita cobertura para Gram-positivos. O uso de antipiréticos e analgésicos deve ser realizado conforme a necessidade. Em pacientes com diarreia importante pode ser considerado o uso de loperamida, que em um estudo clínico mostrou segurança e utilidade ao diminuir a desidratação pelo quadro diarreico.

O tratamento se baseia na reposição volêmica e suporte. A falência de órgãos deve ser abordada com medidas apropriadas, como diálise para pacientes com insuficiência renal e oxigenação com membrana extracorpórea em casos de insuficiência respiratória.

Atualmente, nenhuma estratégia tem sido bem-sucedida em diminuir infecções pré-exposição ou em fornecer tratamento específico efetivo pós-exposição ao vírus Ebola. Alguns tratamentos se encontram em investigação, como o uso de ribavirina, mas devido aos seus efeitos adversos a medicação não é recomendada para o tratamento. Anticorpos monoclonais contra o vírus Ebola têm tido sucesso em animais e chegaram a ser utilizados em trabalhadores de saúde contaminados, mas a evidência de seu benefício é limitada.

Tratamentos específicos antivirais estão sendo testados, mas não podem ser recomendados no momento. A proteína C ativada poderia ser benéfica através da ativação de um dos mecanismos anticoagulantes cruciais, e estudos em macacos sugerem benefícios.

As vacinas recombinantes contra o vírus Ebola têm demonstrado utilidade quando administradas como um tratamento pós-exposição contra a febre hemorrágica Ebola em primatas infectados com o vírus Ebola Zaire e Ebola Sudão, mas ainda não são recomendadas.

INDICAÇÕES DE INTERNAÇÃO, TERAPIA INTENSIVA E SEGUIMENTO

Todos os pacientes com suspeita de infecção pelo vírus Ebola devem ser internados e colocados em isolamento.

Pacientes com manifestações hemorrágicas têm indicação de internação em UTI.

Alguns pacientes com infecção pelo vírus Ebola podem evoluir com complicações crônicas como mielite, uveíte ou hepatites e irão precisar de seguimento ambulatorial, por esse motivo.

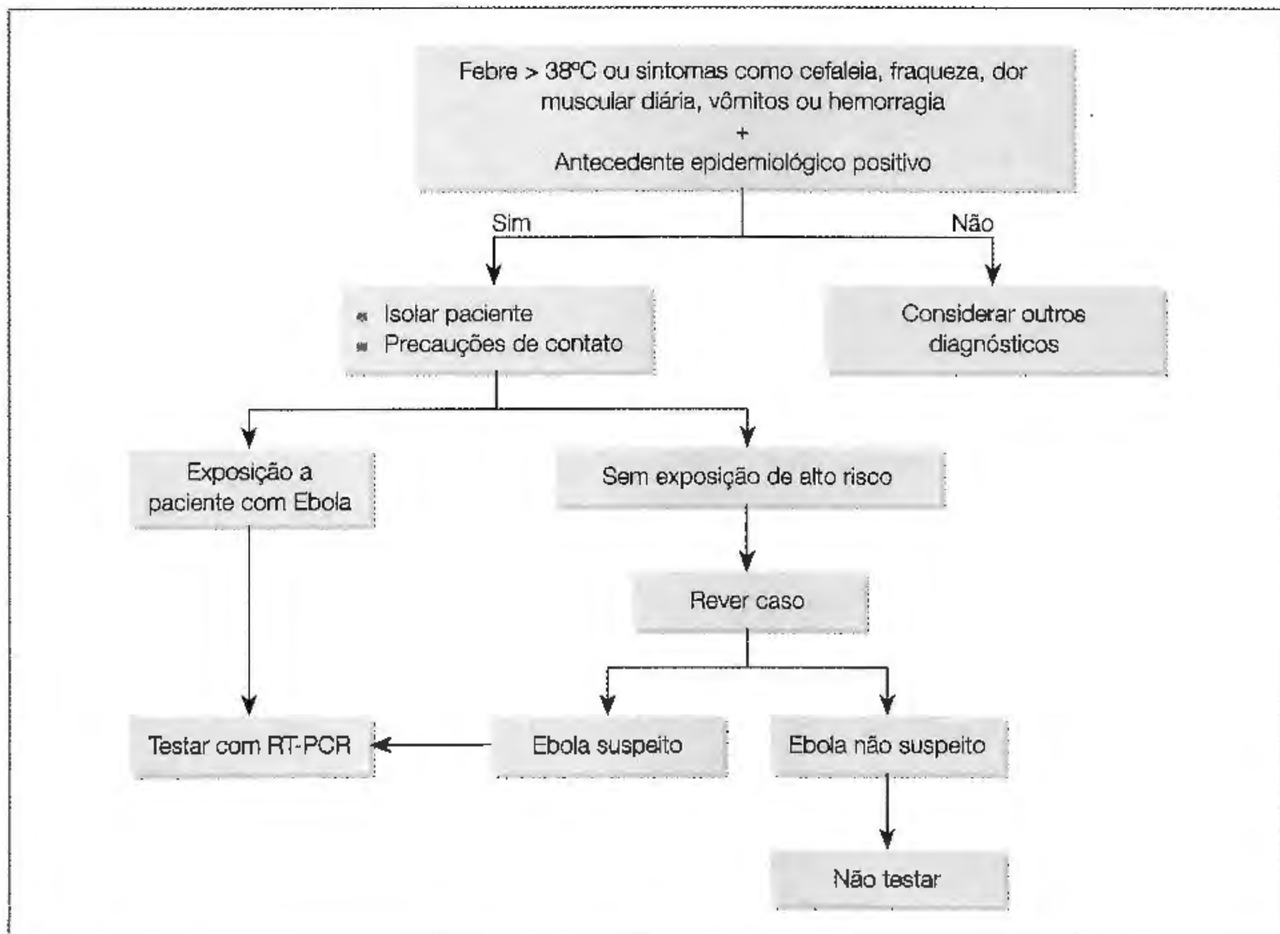


FIGURA 1 Ebola.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Bah EI, Lamah MC, Fletcher T, et al. Clinical presentation of patients with Ebola virus disease in Conakry, Guinea. N Engl J Med. 2015;372:40.
2. Bray M. Diagnosis and treatment of Ebola and Marburg vírus. Disponível em: www.uptodate.com. 2018. Acesso em: 18 maio 2018.
3. Bray M. Epidemiology, pathogenesis and clinical manifestation of Ebola and Marburg vírus. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 18 maio 2018.
4. Chertow DS, Kleine C, Edwards JK, et al. Ebola virus disease in West Africa – clinical manifestations and management. N Engl J Med. 2014;371:2054.
5. Chertow DS, Uyeki TM, DuPont HL. Loperamide therapy for voluminous diarrhea in Ebola virus disease. J Infect Dis. 2015. 211(7):1036-7.
6. Feldmann H, Geisbert TW. Ebola haemorrhagic fever. Lancet. 2011;377:849.
7. Geisbert TW. Marburg and Ebola hemorragic fevers (Filoviruses). In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Elsevier; 2015.
8. Lamontagne F, Clément C, Fletcher T, et al. Doing today's work superbly well – treating Ebola with current tools. N Engl J Med. 2014;371:1565.
9. Schieffelin JS, Shaffer JG, Goba A, et al. Clinical illness and outcomes in patients with Ebola in Sierra Leone. N Engl J Med. 2014;371:2092.
10. WHO Ebola Response Team. Ebola virus disease in West Africa – the first 9 months of the epidemic and forward projections. N Engl J Med. 2014;371:1481.

Seção VI

Emergências neurológicas

66

Abordagem do paciente com acidente vascular cerebral isquêmico agudo

Gabriel Taricani Kubota

Pontos importantes

- Tempo é cérebro. O atendimento do paciente com acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) deve ser estruturado, rápido e objetivo, a fim de instituir o quanto antes a melhor estratégia de reperfusão cerebral, quando indicada.
- No atendimento inicial do AVCi, bem como de outros pacientes com condições clínicas de emergência, deve-se obedecer à ordem ABC de avaliação na sala de emergência.
- No paciente com AVCi não se deve esquecer de aferir e registrar em prontuário a pressão arterial em quatro membros e a glicemia capilar.
- Na avaliação inicial, é fundamental questionar se o paciente faz uso de anticoagulantes, e quando o fez pela última vez.
- A avaliação neurológica do paciente com suspeita de AVCi deve ser breve e objetiva. Recomenda-se seguir os passos da avaliação proposta para a escala NIHSS. A pontuação dessa escala deve ser calculada e registrada em prontuário.
- A tomografia computadorizada de crânio é um exame rápido e disponível. Ela permite estabelecer alguns diagnósticos diferenciais ao AVCi, e identificar complicações relacionadas a essa doença. No entanto, o exame pode ser normal na fase aguda do AVCi.
- A trombólise endovenosa, em casos de dúvida diagnóstica quanto à hipótese de AVCi, é segura, desde que não haja contraindicações a esse procedimento.
- A trombólise endovenosa pode ser considerada em até 4,5 h do último momento em que o paciente estava assintomático.
- A trombectomia mecânica pode ser considerada em até 24 h do último momento em que o paciente estava assintomático.
- A atenção aos cuidados clínicos gerais para o paciente com AVCi é fundamental para evitar a ocorrência de complicações clínicas.
- O paciente com ataque isquêmico transitório (AIT) apresenta alto risco de sofrer um AVCi, principalmente nos primeiros dois dias após o evento. Dessa forma, ele deve ser submetido o quanto antes à investigação do mecanismo etiológico subjacente ao AIT. Isso é importante para a instituição precoce da profilaxia secundária adequada.
- O AVCi e o AIT são doenças etiologicamente heterogêneas. Podem ser provocados por mecanismos distintos e, portanto, a definição da forma de profilaxia secundária mais adequada varia de caso a caso.

INTRODUÇÃO

O acidente vascular cerebral (AVC) compreende um grupo heterogêneo de doenças cerebrovasculares. De forma geral, pode-se dividir o AVC em isquêmico ou hemorrágico, sendo o primeiro subtipo responsável por 87% dos casos.

O infarto agudo do sistema nervoso central (SNC) é definido como um episódio agudo de disfunção focal do encéfalo, retina e/ou medula espinal com duração maior que 24 h, ou de qualquer duração, se houver evidência radiológica ou patológica de isquemia focal que justifique os sintomas. Quando o infarto acomete estruturas encefálicas, considera-se o evento um acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi). Por outro lado, quando os sintomas do paciente persistem por menos de 24 h e não há evidência radiológica de infarto encefálico, denomina-se o quadro de ataque isquêmico transitório (AIT).

As classes de recomendação (CR) e níveis de evidência (NE) apresentados neste capítulo estão de acordo com os *guidelines* de manejo inicial do AVCi agudo da American Stroke Association (ASA) de 2018.

EPIDEMIOLOGIA

O acidente vascular cerebral (AVC) é a segunda maior causa de mortalidade e a terceira maior causa de incapacidade no mundo.

Como será abordado adiante, o AVCi pode ser provocado por múltiplos mecanismos. Dessa forma, os fatores que aumentam o risco de sua ocorrência podem variar de acordo com o mecanismo subjacente. No entanto, os fatores de risco mais importantes para a maioria dos AVCi são: hipertensão arterial crônica, hipercolesterolemia, aterosclerose carotídea e fibrilação atrial. Outros fatores predisponentes relevantes incluem: tabagismo, abuso de álcool, *diabetes mellitus*, doença renal crônica, obesidade, doença arterial periférica e antecedente familiar ou pessoal de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral isquêmico e antecedente familiar de morte súbita.

Tempo é cérebro

Um dos pontos fundamentais que o clínico deve ter em mente no atendimento do paciente com AVCi agudo é que a sua avaliação e a tomada de condutas devem ser ágeis e objetivas. A razão para tal fato está no comportamento do tecido cerebral submetido a isquemia.

A redução do aporte sanguíneo para uma determinada região encefálica leva à formação de uma área menor de tecido infartado (cuja função é comprometida de forma irreversível), e uma área maior de penumbra isquêmica adjacente (cuja função pode ser recuperada caso seja obtida a reperfusão tecidual). A cada minuto que passa, a área de isquemia cresce sobre a área de penumbra e a probabilidade de recuperação funcional do paciente diminui. Estima-se que a cada minuto que se passa, o paciente perde 1,9 milhão de neurônios, ou seja, **tempo é cérebro**.

Consequentemente, a eficácia terapêutica das estratégias de reperfusão do AVCi agudo diminui progressivamente com o tempo e, quanto antes elas forem instituídas, maior a chance de recuperação funcional do paciente. Tendo isso em mente, a ASA recomenda que a avaliação do paciente com suspeita de AVC respeite metas de tempo preestabelecidas (Tabela 1).

Suspeita clínica e diagnósticos diferenciais

A suspeita de AVCi deve ser levantada quando da ocorrência de qualquer déficit neurológico de início súbito. O quadro clínico é muito variável e dependente fundamentalmente da região do encéfalo acometida. É importante enfatizar que nas fases iniciais do AVCi a tomografia computadorizada de crânio pode não evidenciar sinais de isquemia. A Tabela 2 descreve as apresentações clínicas mais comumente encontradas no AVCi, de acordo com as principais artérias encefálicas comprometidas. É importante enfatizar que quadros clínicos menos típicos podem ocorrer em situações mais raras, como no comprometimento bilateral dessas artérias ou de múltiplos territórios cerebrovasculares concomitantes.

TABELA 1 Principais metas de tempo sugeridas para a abordagem inicial do acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico agudo

Meta	Tempo
Da admissão ao primeiro atendimento médico	≤ 10 min
Da admissão ao exame de imagem	≤ 20 min
Da admissão à interpretação do exame de imagem	≤ 45 min
Da admissão à administração da trombólise endovenosa	≤ 60 min
Da admissão hospitalar até a admissão na unidade de AVC	≤ 3 h

TABELA 2 Quadro clínico do acidente vascular cerebral isquêmico de acordo com o território cerebrovascular comprometido

Território cerebrovascular	Principais déficits neurológicos que podem ser encontrados
Artéria cerebral média direita	Hemiparesia esquerda, paralisia facial central esquerda, hemi-hipostesia esquerda, heminegligência esquerda
Artéria cerebral média esquerda	Hemiparesia direita, paralisia facial central direita, hemi-hipostesia direita, afasia
Artéria cerebral anterior	Paresia e/ou hipostesia de membro inferior contralateral, rebaixamento do nível de consciência (especialmente se bilateral), incontinência urinária
Artéria cerebral posterior	Hemianopsia homônima contralateral, hemi-hipostesia contralateral
Artéria carótida interna	Mesmos déficits encontrados para a artéria cerebral média e artéria cerebral anterior, amaurose do olho ipsilateral
Artérias do sistema vertebrobasilar	Vertigem, alteração de nervos cranianos (com exceção do n. óptico e do n. olfatório), hemiparesia e/ou hemi-hipostesia contralateral, paralisia facial central contralateral, ataxia cerebelar

Apesar de a instalação súbita de um déficit neurológico, compatível com o comprometimento de um território cerebrovascular, ser fortemente sugestivo da hipótese de um AVC, nem sempre o diagnóstico é simples. A eventual indisponibilidade de dados quanto ao início e à evolução dos sintomas, a ocorrência de rebaixamento do nível de consciência que comprometa o exame físico e a presença de déficits sutis podem representar um desafio para o diagnóstico de AVC na prática clínica do dia a dia. De fato, 20 a 25% das suspeitas clínicas iniciais de AVC não se confirmam após a investigação. A Tabela 2 resume os principais diagnósticos diferenciais para a suspeita de AVC.

A demanda por uma avaliação e diagnóstico rápido ocasionalmente podem dificultar a identificação do AVCi. Em particular, deve-se ressaltar que a vertigem e/ou tontura, mesmo quando isoladas, podem ser provocadas pelo AVCi. Apesar de menos de 5% dos casos serem de fato provocados por um AVCi, esta é a queixa clínica mais frequentemente associada à falha no diagnóstico adequado de isquemia cerebral. A transitoriedade dos sintomas, a ausência de alterações evidentes no exame físico e a dificuldade na pesquisa e interpretação dos achados sugestivos de vertigem de origem central justificam, em parte, a dificuldade diagnóstica. Ademais, a tomografia computadorizada de crânio é pouco sensível para identificação de lesões de fossa posterior (que são as principais relacionadas aos sintomas de tontura e vertigem no AVC) e mesmo a ressonância magnética de encéfalo nas primeiras 24 h a 48 h pode não identificar a isquemia. Ver Capítulo "Abordagem inicial do paciente com vertigem". Para melhor estudo desse tema, recomendamos a leitura da revisão *Diagnosing Stroke in Acute Dizziness and Vertigo: Pitfalls and Pearls* de Saber Tehrani et al. (2018).

Atendimento inicial em sala de emergência

A avaliação inicial do paciente com suspeita de AVC deve ser sistematizada, rápida e objetiva, visando a permitir a instituição de estratégias de reperfusão cerebral o quanto antes, ao mesmo tempo em que pontos essenciais do diagnóstico e cuidados do paciente não sejam deixados de lado. Dessa forma, apesar de separarmos para fins didáticos os pontos principais do atendimento inicial do paciente, na prática, a avaliação e a estabilização clínicas e a co-

TABELA 3 Principais diagnósticos diferenciais ao acidente vascular cerebral

Diagnóstico diferencial	Características sugestivas
Síncope	Rebaixamento de nível de consciência, sem déficits focais
Crise epiléptica	Sintomas positivos (abalos musculares, automatismos, formigamento, fotopsias etc.), antecedente de epilepsia
Hipoglicemia	Rebaixamento de nível de consciência, glicemia capilar baixa, antecedente de *diabetes mellitus*
Aura de enxaqueca	Sintomas transitórios e seguidos ou concomitantes à cefaleia migranosa
Encefalopatia de Wernicke	Antecedente de etilismo e/ou desnutrição, confusão mental, ataxia cerebelar, oftalmoplegia
Hemorragia subdural crônica agudizada	Antecedente de quedas frequentes, déficit neurológico progressivo com piora súbita
Tumor cerebral	Antecedente de neoplasia, déficit neurológico progressivo com ou sem piora súbita
Transtorno conversivo	Ausência de déficits neurológicos objetivos, achados inconsistentes ao exame físico

QUADRO 1 O que fazer se há dúvida quanto ao diagnóstico de acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi)?

Como exposto neste capítulo, nem sempre o diagnóstico do AVCi é evidente e dúvidas podem surgir no dia a dia do atendimento do paciente em um pronto-socorro. Por um lado, o diagnóstico errôneo de AVCi pode levar à indicação inadequada de trombólise endovenosa e teoricamente submeter o paciente aos riscos desnecessários inerentes a essa intervenção, como angioedema orolingual e sangramentos. Por outro lado, ao deixar de realizar a trombólise endovenosa em pacientes com AVCi, priva-se o indivíduo do importante benefício dessa intervenção para o seu prognóstico funcional.
É fundamental enfatizar, no entanto, que estudos demonstraram que a realização da trombólise endovenosa em pacientes nos quais a suspeita clínica de AVCi não se confirmou apresenta riscos de complicações muito baixos, desde que não haja contraindicações a essa intervenção. Em outras palavras, a trombólise endovenosa em pacientes em que há dúvida diagnóstica de AVCi é segura, desde que não haja contraindicações a ela.

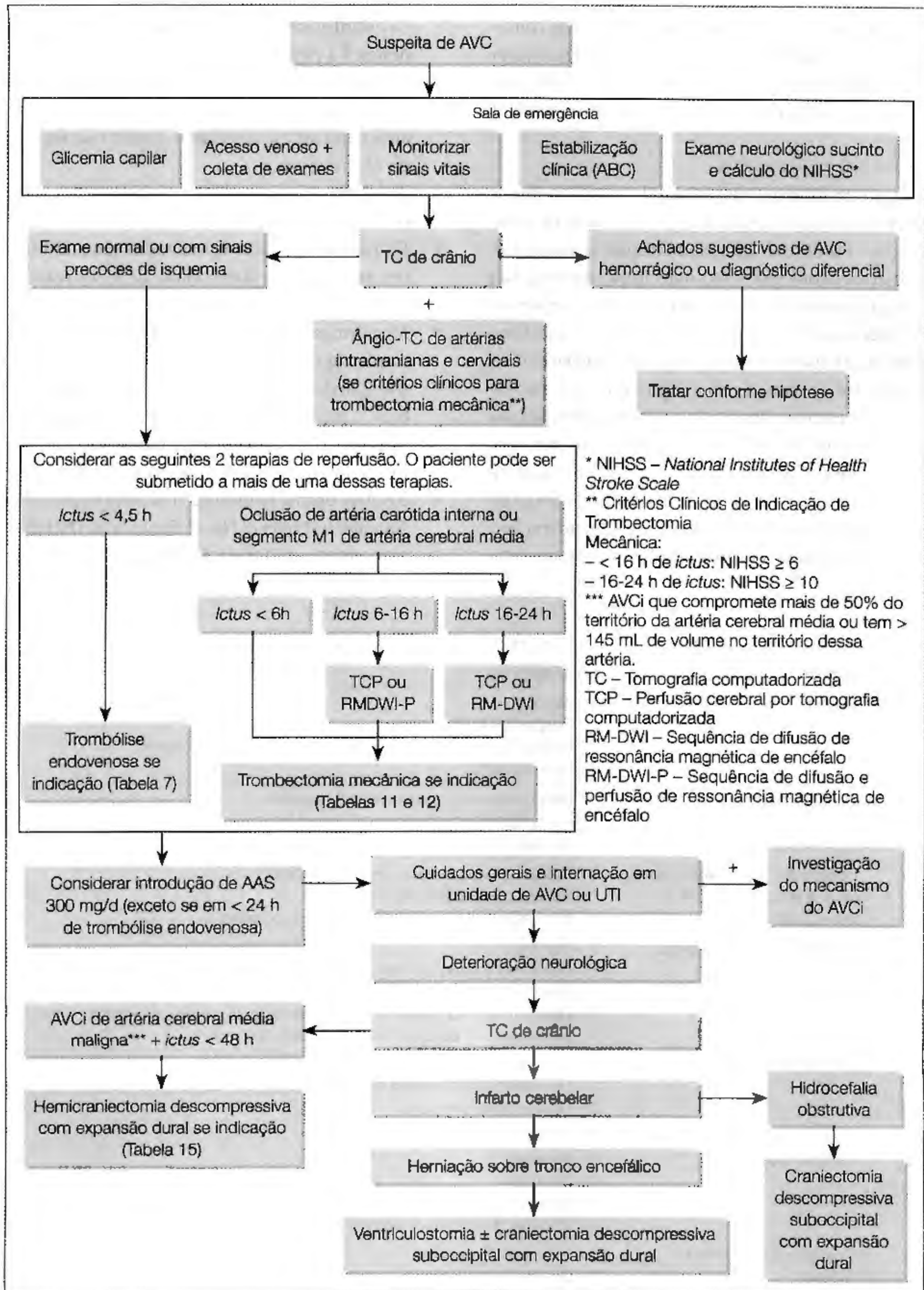


FIGURA 1 Atendimento inicial ao paciente com suspeita de acidente vascular cerebral isquêmico. AAS: ácido acetilsalicílico; AVC: acidente vascular cerebral; AVCi: AVC isquêmico; NIHSS: *National Institutes of Health Stroke Scale*; RM-DWI: sequência de difusão de ressonância magnética de encéfalo; RM-DWI-P: sequência de difusão e perfusão de ressonância magnética de encéfalo; TC: tomografia computadorizada; TCP: perfusão cerebral por tomografia computadorizada; UTI: unidade de terapia intensiva.

leta dos exames iniciais devem ser realizadas concomitantemente. Para tanto, o trabalho em equipe coeso e a comunicação clara entre os diferentes profissionais médicos e da enfermagem é fundamental.

Avaliação clínica inicial

Um ponto fundamental inicial do atendimento do paciente com a suspeita de AVC é a coleta de informações. Ela deve ser dirigida e objetiva, sem deixar de colher os dados que serão mais importantes para a tomada de decisões. Dessa forma, é sempre importante obter a anamnese do paciente na presença de familiares e acompanhantes que preferencialmente tenham presenciado o ictus. Na abordagem inicial do paciente, os três pontos principais a serem questionados são:

- Quando foi o último momento em que o paciente estava assintomático. É importante enfatizar que a decisão por instituir ou não as estratégias de reperfusão leva em consideração o tempo desde a última vez que o paciente estava assintomático e não o momento em que o déficit foi percebido.
- Obter dados sobre antecedentes mórbidos e medicações em uso. Se o paciente fizer uso de anticoagulantes, questionar quando ele fez uso da última dose.
- Avaliar a presença de contraindicações para trombólise endovenosa (TEV).
- Enquanto os dados supracitados são colhidos, um exame físico direcionado deve ser realizado, incluindo principalmente:
- Monitorização dos sinais vitais e coleta da glicemia capilar.
- Aferição da pressão arterial (PA) em quatro membros. A assimetria significativa da PA entre membros superiores, ou entre membros superiores e inferiores, pode sugerir dissecção aórtica.
- Realizar exame neurológico sucinto e calcular o *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS), apresentado na Tabela 3 (CR I; NE B).

TABELA 4 Pontuação do *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS)

Item	Aspecto avaliado	Pontuação
1A	Nível de consciência	0 – Alerta 1 – Desperta a estímulos leves 2 – Desperta a estímulos vigorosos, repetitivos e/ou dolorosos 3 – Não desperta
1B	Orientação (idade e mês atual)	0 – Responde adequadamente às 2 questões 1 – Responde adequadamente a 1 questão 3 – Não responde adequadamente a ambas as questões
1C	Resposta a comandos simples (abrir e fechar mão, abrir e fechar olhos)	0 – Realiza adequadamente os 2 comandos 1 – Realiza adequadamente 1 comando 3 – Não realiza adequadamente ambos os comandos
2	Olhar conjugado horizontal	0 – Normal 1 – Desvio conjugado do olhar, suprimível pelo reflexo oculocefálico E/OU paresia de 1 nervo da motricidade ocular extrínseca 2 – Desvio conjugado do olhar não suprimível pelo reflexo oculocefálico OU oftalmoparesia de todos os movimentos do olhar
3	Campo visual	0 – Normal 1 – Hemianopsia incompleta ou quadrantoanopsia OU extinção visual 2 – Hemianopsia completa 3 – Cegueira
4	Paralisia facial	0 – Ausente 1 – Discreta 2 – Evidente, apenas em andar inferior da hemiface 3 – Evidente, em andares superior e inferior de hemiface
5	Motricidade de membro superior (5a – esquerdo e 5b – direito)	0 – Sem queda por 10 s 1 – Queda em menos de 10 s, sem encostar em suporte ou leito 2 – Queda em menos de 10 s, encostando em suporte ou leito 3 – Não vence gravidade 4 – Sem movimento Não testável – se houver amputação ou fusão articular

(continua)

TABELA 4 Pontuação do *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) *(continuação)*

Item	Aspecto avaliado	Pontuação
6	Motricidade de membro inferior (5a – esquerdo e 5b – direito)	0 – Sem queda por 5 s 1 – Queda em menos de 5 s, sem encostar em suporte ou leito 2 – Queda em menos de 5 s, encostando em suporte ou leito 3 – Não vence gravidade 4 – Sem movimento Não testável – se houver amputação ou fusão articular
7	Ataxia de membro	0 – Ausente 1 – Presente em 1 membro 2 – Presente em 2 membros Não testável – se houver amputação ou fusão articular
8	Sensitivo	0 – Normal 1 – Hemi-hipostesia 2 – Hemianestesia OU comprometimento sensitivo bilateral OU paciente em coma
9	Linguagem	0 – Normal 1 – Leve. Presente, porém com pequena limitação à comunicação 2 – Grave, com limitação importante à comunicação 3 – Mutismo ou comunicação impossibilitada, ou paciente em coma
10	Disartria	0 – Normal 1 – Presente, porém compreensível 2 – Comunicação não compreensível ou anartria X – Não testável (presença de barreira à avaliação, p. ex., cânula endotraqueal)
11	Extinção ou heminegligência	0 – Ausente 1 – Extinção presente para 1 modalidade (visual, auditiva, somestésica) 2 – Extinção presente para mais de 1 modalidade, não reconhece parte de próprio corpo ou orienta comportamento motor para apenas 1 hemimundo

Estabilização clínica inicial

Da mesma forma que para qualquer emergência clínica, a avaliação do paciente deve obedecer a sequência ABC (A – via aérea, B – *breathing*/respiração, C – cardiovascular e hemodinâmico).

Se, durante a avaliação, for observado que a escala de coma de Glasgow ≤ 8 ou risco de aspiração significativo (p. ex., por disfagia), deve-se considerar a intubação orotraqueal (CR I; NE C). Ademais, a saturação de oxigênio deve ser mantida em ≥ 94%. Porém, não há benefício em suplementar oxigênio se a saturação de oxigênio for ≥ 95% (CR I; NE C).

A estratégia de controle de pressão arterial depende do contexto clínico do paciente. Caso o paciente tenha indicação de trombólise endovenosa (Tabela 7), recomenda-se manter a PA < 180 × 105 mmHg até 24 h após a infusão do trombolítico (CR I; NE B). Se não houver indicação, o alvo de PA é < 220 × 110 mmHg (CR 2b; NE C), desde que não haja nenhuma condição comórbida que demande maior tratamento anti-hipertensivo (p. ex., dissecção aguda de aorta). As medicações e doses recomendadas para controle de PA no contexto de AVC são apresentadas na Tabela 5. Ressaltamos que quando não há indicação de trombólise e a PA ≥ 220 × 110 mmHg, a redução de pressão não necessita ser agressiva e recomenda-se almejar a redução de 15% da pressão arterial nas primeiras 24 h. Reduções muito agressivas da PA nessas circunstâncias, em teoria, podem comprometer ainda mais a área de penumbra isquêmica e a recuperação a longo prazo do paciente.

Por outro lado, a hipotensão não é um achado frequente no paciente com AVCi. Sempre quando presente, deve-se investigar ativamente situações comórbidas potencialmente graves que a justifiquem, como: sepse, infarto agudo do miocárdio, dissecção da aorta, entre outros. Além do mais, a hipotensão deve ser corrigida com expansão volêmica e, se necessário, vasopressores (CR I; NE C). Como já mencionado, a hipotensão excessiva pode favorecer o infarto definitivo da área de penumbra e comprometer a recuperação funcional do paciente.

Outros cuidados importantes na avaliação inicial do paciente incluem: corrigir hipoglicemia em caso de glicemia capilar < 60 mg/dL (CR I; NE C) e obter ao menos um acesso venoso periférico adequado (que será fundamental para infusão de contraste radiológico, trombolíticos e drogas vasoativas, caso se façam necessários).

TABELA 5 Medicações recomendadas para controle de hipertensão arterial no acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) agudo*

Medicação	Dose
Labetalol	Se PA < 230 × 120 mmHg, 10-20 mg EV ao longo de 1-2 min, até 2 vezes Se PA ≥ 230 × 120 mmHg, 10 mg EV ao longo de 1 a 2 min, seguidos de infusão contínua de 2-8 mg/min
Nicardipina	Iniciar a 5 mg/h e aumentar em 2,5 mg/h a cada 5-15 min, até atingir alvo. A dose máxima é de 15 mg/h

* O nitroprussiato de sódio deve ser considerado medicação de 2ª linha, pelo risco teórico de indução de hipertensão intracraniana e disfunção plaquetária. PA: pressão arterial.

Exames laboratoriais iniciais

Apesar de os exames laboratoriais serem muito relevantes na investigação do mecanismo do AVCi e na escolha pela melhor estratégia de profilaxia secundária, são poucos aqueles que efetivamente levam a mudanças de conduta na fase aguda. Dessa maneira, a coleta deles e a espera pelo seu resultado não devem atrasar a infusão de trombolítico, caso haja indicação. De fato, os únicos exames que devem preceder a TEV são apresentados na Tabela 6.

Outros exames importantes que devem ser realizados o quanto antes, mas que não devem atrasar a infusão de trombolíticos caso haja indicação, são: troponina I (CR I; NE B), eletrocardiograma (CR I; NE B), hemograma, ureia e creatinina, eletrólitos, radiografia simples de tórax.

TABELA 6 Exames complementares que devem ser considerados antes da infusão de trombolíticos no paciente com acidente vascular cerebral isquêmico agudo

Exame	Indicação
Glicemia capilar	Todos os casos
Tempo de protrombina*	Uso de varfarina ou novos anticoagulantes orais nas últimas 48 h
Tempo de tromboplastina parcial ativada*	Uso de heparina não fracionada ou novos anticoagulantes orais nas últimas 48 h
Atividade de fator Xa direto*, tempo de trombina*, tempo de coagulação de ecarina* e plaquetas*	Uso de novos anticoagulantes orais nas últimas 48 h

* Esses exames também devem ser considerados no caso de forte suspeita clínica de coagulopatia.

Exame de imagem do encéfalo

O exame de imagem do encéfalo é recomendado em toda suspeita de AVCi agudo (CR I; NE B) e tem como objetivo excluir diagnósticos diferenciais (em particular o AVC hemorrágico), identificar complicações do AVCi e, em casos selecionados, identificar os pacientes que poderiam se beneficiar de trombectomia mecânica e/ou craniectomia descompressiva. Deve ser realizado obrigatoriamente antes de ser considerada a TEV ou a trombectomia mecânica.

A tomografia computadorizada (TC) de crânio sem contraste geralmente é suficiente para a exclusão de diagnósticos diferenciais principais e identificação de complicações; ademais, a grande disponibilidade, menor custo e agilidade desse exame o tornam uma opção interessante em detrimento de outras modalidades de neuroimagem. No entanto, é importante lembrar que no AVCi agudo a TC pode ser normal ou evidenciar apenas sinais discretos de isquemia encefálica (p. ex., a perda de diferenciação de atenuação entre as substâncias branca e cinzenta, edema cortical leve, hipoatenuação discreta no local do infarto). Outro sinal que pode estar presente na fase aguda do AVCi é o da artéria cerebral média hiperdensa. Esse sinal é caracterizado pela hiperatenuação da artéria cerebral média ipsilateral ao suposto infarto cerebral e sugere a presença de um coágulo nesse vaso. Trata-se de um sinal com alta especificidade, porém de baixa sensibilidade para o diagnóstico de AVCi.

É possível quantificar a extensão das alterações isquêmicas iniciais na TC de crânio através do *Alberta Stoke Programme Early CT Score* (ASPECTS). A pontuação máxima desse escore é 10, e quanto menor ela for, mais extensa é a área de isquemia. Um escore < 7 sugere pior prognóstico funcional. Os detalhes sobre a aplicação dessa escala fogem ao escopo deste capítulo. Contudo, mais informações sobre o ASPECTS podem ser encontrados em <aspectsinstroke.com/course/course-12/course-5>.

Outras modalidades de neuroimagem devem ser consideradas em circunstâncias específicas. A angiotomografia (ATC) de artérias cervicais e intracranianas, por exemplo, deve ser realizada para os pacientes que preencham os seguintes critérios (CR I; NE A):

- Se *ictus* ≤ 6 h: NIHSS ≥ 6 e ASPECTS ≥ 6.
- Se *ictus* entre 6 h e 16 h: preencher os critérios de inclusão do estudo DAWN (Tabela 12) ou DEFUSE 3 (Tabela 13).

- Se *ictus* entre 16 h e 24 h: preencher os critérios de inclusão do estudo DAWN (Tabela 12).

É importante enfatizar que a realização desse exame NÃO deve atrasar a administração de TEV, caso haja indicação. Outra consideração relevante é que, nas circunstâncias supracitadas, é razoável realizar a injeção de contraste antes do resultado da creatinina sérica, desde que o paciente não tenha antecedente de nefropatia (CR IIa; NE B).

Caso a ATC identifique oclusão de artéria carótida interna (ACI) ou segmento M1 da artéria cerebral média (ACM) e o paciente tenha sofrido o ictus entre 6 h e 24 h, recomenda-se a realização de ressonância magnética (RM) sequência DWI e/ou as sequências de perfusão da RM ou TC. Essas modalidades de neuroimagem são necessárias para analisar o volume de isquemia e de penumbra, os quais são parâmetros importantes para indicação de trombectomia mecânica (CR I; NE A). Deve-se destacar que os estudos que validaram essa intervenção utilizaram o *software* RAPID (iSchemaView) para o cálculo desses parâmetros.

Terapias de reperfusão cerebral

Trombólise endovenosa (TEV) com alteplase

A TEV deve ser considerada para todo paciente com AVCi cujo último tempo em que estava assintomático foi há menos de 4,5 h. Essa intervenção resulta em melhora do prognóstico funcional dos pacientes em 3 a 6 meses. A eficácia da terapia é eminentemente tempo-dependente e ela deve ser iniciada o quanto antes (CR I; NE A). De fato, uma metanálise de 2014 demonstrou que o número necessário para tratar (NNT) da TEV com alteplase é de 10, quando administrada nas primeiras 3 h, e de 20, quando administrada entre 3 e 4,5 h, portanto é importante evitar atrasos no início da TEV para a realização de exames complementares desnecessários.

A TEV é uma intervenção amplamente recomendada e segura, no entanto, como qualquer outra intervenção, apresenta riscos, incluindo os de hemorragia intracraniana sintomática e o de angioedema orolingual. Dessa forma, recomenda-se, antes de administrar a TEV, informar o paciente e/ou seu responsável legal sobre os riscos e benefícios da terapia, bem como obter termo de consentimento por escrito desses para a infusão do trombolítico.

As indicações e contraindicações da TEV com alteplase são apresentadas na Tabela 7. As recomendações e cuidados quanto à administração de TEV são descritos na Tabela 8.

Uma alternativa à alteplase para TEV é o uso de tenecteplase. Em ensaio clínico randomizado de fase III de 2017, essa medicação demonstrou ser segura e ter eficácia semelhante à da alteplase. Esse estudo foi conduzido em uma população com predomínio de pacientes com déficits pequenos (NIHSS médio de 4) e sem oclusões de grandes artérias intracranianas. Dessa forma, os *guidelines* de 2018

TABELA 7 Critérios de indicação e contraindicações para trombólise endovenosa com alteplase

Critérios de indicação	
▪ ≥ 18 anos ▪ < 3 h desde a última vez em que estava assintomático ▪ Entre 3 e 4,5 h desde quando estava assintomático e NIHSS ≤ 25	
Critérios de contraindicação absoluta	
▪ Sinais de hemorragia na TC de crânio ▪ AVC isquêmico nos últimos 3 meses ▪ Cirurgia intracraniana ou intraespinhal nos últimos 3 meses ▪ Suspeita clínica ou radiológica de hemorragia subaracnóidea ▪ Plaquetas < 100.000/mm³, INR > 1,7, TTPa > 40 s ou TP > 15 s ▪ Uso de inibidores diretos de trombina ou de fator Xa em ≤ 48 h, EXCETO SE todas as provas de coagulação forem normais ▪ Uso concomitante de antagonistas de glicoproteína IIb/IIIa ▪ Suspeita de dissecção de aorta ▪ Pressão arterial ≥ 185 × 110 mmHg (pode ser reduzida com medicação, deixando de ser contraindicação)	▪ Franca hipoatenuação cerebral em TC de crânio ▪ Traumatismo cranioencefálico grave nos últimos 3 meses ▪ Antecedente de sangramento intracraniano ▪ Neoplasia gastrointestinal ou sangramento gastrointestinal nos últimos 21 dias ▪ Recebeu dose terapêutica de heparina de baixo peso molecular nas últimas 24 h ▪ Uso de inibidores diretos de trombina ou de fator Xa em > 48 h e função renal alterada ▪ Suspeita de endocardite infecciosa ▪ Neoplasia intracraniana intra-axial (p. ex., glioblastoma multiforme)

(continua)

TABELA 7 Critérios de indicação e contraindicações para trombólise endovenosa com alteplase *(continuação)*

Situações que merecem consideração de risco e benefício	
Situação	Comentários
▪ Situações especiais entre 3 e 4,5 h: > 80 anos, uso de varfarina + INR ≤ 1,7, antecedente de AVC e *diabetes mellitus*	▪ Benefício provável e segurança estabelecida para > 80 anos e provável para as outras situações
▪ Déficits neurológicos leves (NIHSS ≤ 3) e não incapacitantes (ou seja, ausência de afasia, alteração de marcha, comprometimento de campo visual, fraqueza em membro no qual o paciente não vence a gravidade)	▪ A TEV é eficaz mesmo em déficits leves, porém relação risco-benefício deve ser considerada
▪ Funcionalidade prévia comprometida (escore de Rankin modificado ≥ 2)	▪ Benefício pode ser menor e risco de mortalidade maior
▪ Crise epiléptica em *ictus*	▪ Aumenta chance de diagnóstico diferencial. A TEV é razoável se houver déficits neurológicos residuais após a crise não atribuíveis ao pós-ictal
▪ Glicemia < 50 mg/dL ou > 400 mg/dL	▪ A administração da TEV é razoável após correção
▪ Melhora precoce dos sintomas	▪ A TEV deve ser considerada se o déficit residual for significativo
▪ Coagulopatia	▪ Se houver história prévia de sangramentos e/ou coagulopatia, porém com plaquetas > 100.000/mm³, INR ≤ 1,7, TTPa ≤ 40 s ou TP ≤ 15 s, a eficácia e o benefício da TEV são desconhecidos. Considerar caso a caso
▪ Punção lombar	▪ Pode ser considerada a TEV, mesmo se o procedimento foi realizado há menos de 7 dias
▪ Punção arterial em sítio não compressível em menos de 7 dias	▪ A eficácia e o benefício da TEV são desconhecidos
▪ Sangramento genitourinário ou gastrointestinal prévio	▪ O risco de sangramento é baixo, mas pode ocorrer
▪ Traumatismo grave nos últimos 14 dias, não comprometendo a cabeça	▪ Ponderar gravidade de potencial déficit neurológico sequelar com risco de sangramento de lesões relacionadas ao trauma
▪ Cirurgia de grande porte nos últimos 14 dias	▪ Ponderar benefícios de redução de déficit neurológico por TEV com risco de sangramento em sítio cirúrgico
▪ Menstruação e menorragia	▪ Pode haver aumento do fluxo menstrual se houver TEV durante a menstruação, mas o benefício provavelmente supera riscos. Se houve sangramento uterino recente, especialmente associado à hipotensão e/ou anemia, discutir risco e benefício, de preferência com ginecologista
▪ Dissecção arterial	▪ Se extracraniana, a TEV é razoavelmente segura. Caso seja intracraniana, benefício e risco são não estabelecidos
▪ Aneurisma intracraniano não roto	▪ Se < 10 mm, a TEV é razoável e provavelmente recomendável. Se for ≥ 10 mm, o benefício e o risco não são bem estabelecidos
▪ Malformação vascular intracraniana não rota	▪ Risco de sangramento aumentado, considerar se os benefícios de TEV superam os riscos
▪ Microssangramentos cerebrais em RM de encéfalo	▪ Se ≤ 10, a TEV é razoável. Se > 10 pode haver maior risco de sangramento e os benefícios são incertos
▪ Neoplasia intracraniana extra-axial (p. ex., meningioma)	▪ Provavelmente a TEV é recomendável
▪ Infarto agudo do miocárdio atual	▪ TEV em dose recomendada para isquemia cerebral, é recomendável seguida de angioplastia coronária
▪ Infarto agudo do miocárdio em < 3 meses	▪ Há risco de rotura miocárdica, mas a TEV pode ser considerada. O risco é maior se houver infarto com supra-ST e/ou se em parede anterior.
▪ Pericardite	▪ Discutir risco-benefício, de preferência com cardiologista

(continua)

TABELA 7 Critérios de indicação e contraindicações para trombólise endovenosa com alteplase *(continuação)*

Situações que merecem consideração de risco e benefício	
Situação	Comentários
▪ Trombo em átrio ou ventrículo esquerdos	▪ É razoável se houver déficit moderado ou grave, porém o benefício é incerto se houver déficit leve
▪ Mixoma cardíaco ou fibroelastoma papilar	▪ TEV pode ser razoável se houver déficit grave
▪ AVCi periprocedimento (angioplastia cerebral ou cardíaca)	▪ TEV é razoável
▪ Neoplasia sistêmica	▪ Segurança e eficácia não estabelecidos. Considerar TEV especialmente se o prognóstico > 6 meses
▪ Gestação	▪ Considerar se houve déficit moderado ou grave, pois há risco de sangramento uterino
▪ Pós-parto < 14 dias	▪ Risco e benefícios não estabelecidos
▪ Doença oftalmológica hemorrágica (p. ex., retinopatia diabética hemorrágica)	▪ Ponderar risco de perda visual versus o risco de sequela por AVC
▪ Doença falciforme	▪ Pode ser benéfica
▪ Uso de drogas ilícitas	▪ Pode ter contribuído para AVC A TEV é razoável

Provas de coagulação: INR, tempo de tromboplastia parcial ativada, contagem de plaquetas, tempo de trombina, tempo de coagulação de ecarina, atividade de fator Xa direto apropriado. AVC: acidente vascular cerebral; AVCi: AVC isquêmico; INR: razão normalizada internacional; RM: ressonância magnética; TC: tomografia computadorizada; TEV: trombólise endovenosa; TP: tempo de protrombina; TTPa: tempo de tromboplastina parcial ativada.

TABELA 8 Administração de alteplase

▪ Dose e administração: 0,9 mg/kg (no máximo de 90 mg). Administrar 10% de dose em *bolus* de 1 min, e restante da dose ao longo de 60 min
▪ Controle de PA: manter PA < 180 × 105 mmHg por 24 h. Aferir PA a cada 15 min por 2 h, depois a cada 30 min por 6 h, e então a cada 1 h até o fim das primeiras 24 h
▪ Sinais de alarme para transformação hemorrágica: náuseas, vômitos, hipertensão aguda e/ou refratária, cefaleia intensa, deterioração neurológica. Nesses casos, recomenda-se interromper a infusão de alteplase e realizar TC de crânio de emergência
▪ Cuidados nas primeiras 24 h: evitar passar sonda nasoenteral, sonda vesical de demora ou cateter intra-arterial. Evitar início de anticoagulantes e antiplaquetários, a menos que haja condições concomitantes em que se considere que o risco da não introdução dessas medicações supere o risco de transformação hemorrágica da área isquêmica cerebral (p. ex., tromboembolismo pulmonar grave). Realizar TC de crânio ou RM de encéfalo após as 24 h iniciais

PA: pressão arterial; RM: ressonância magnética; TC: tomografia computadorizada.

da American Stroke Association (ASA) sugerem o uso de tenecteplase na dose de 0,4 mg/kg EV em *bolus* único, como alternativa à alteplase, em casos de déficit pequeno e na e ausência de oclusões de grandes artérias intracranianas (CR 2b; NE B). Ademais, em outro ensaio clínico de 2018, a TEV com tenecteplase foi comparada à alteplase em pacientes com oclusões de artéria carótida interna, de artéria cerebral média ou de artéria basilar, e indicação de trombectomia mecânica. O desfecho primário do estudo foi a reperfusão de mais de 50% do território cerebrovascular envolvido ou a ausência de trombo retirável quando da angiografia inicial. Esse estudo demonstrou maior incidência de reperfusão e melhor prognóstico funcional para os indivíduos tratados com tenecteplase em até 4,5 h do *ictus*. Apesar de atualmente não haver recomendações formais para o uso da tenecteplase além das indicações supracitadas da ASA, é possível que essas indicações se tornem mais abrangentes no futuro.

Um outro ponto de discussão na literatura quanto às indicações de TEV com alteplase são os pacientes que despertam com o déficit neurológico. Como nessas situações o último horário em que o indivíduo estava assintomático era quando ele adormeceu, muitos desses pacientes chegam no pronto socorro fora da janela de indicação da TEV. No entanto, estudos recentes sugerem que a realização de TEV com alteplase nesses indivíduos pode ser considerada nos casos em que há presença de restrição nas sequências de difusão (DWI) da ressonância magnética de encéfalo e ausência de hipersinal significativo na sequência FLAIR desse exame (ou seja, DWI-FLAIR *mismatch*). Nesses estudos, a TEV com alteplase demonstrou ser segura e possivelmente benéfica. Ainda assim, no presente momento, não há recomendações formais para a TEV em indivíduos com tempo assintomático > 4,5 h desde o último momento.

Tratamento das complicações da infusão de alteplase

A complicação mais importante da infusão de alteplase é a transformação hemorrágica sintomática. Ela ocorre em 5 a 6% dos pacientes e os seus fatores de risco são: NIHSS elevado, uso prévio de antiagregante ou anticoagulante, presença de microssangramentos em RM de encéfalo. A suspeita clínica é levantada se o paciente desenvolver hipertensão aguda e/ou refratária, náuseas, vômitos, cefaleia intensa ou deterioração neurológica durante ou após a infusão do trombolítico. O tratamento dessa condição é apresentado na Tabela 9.

Outra complicação é o angioedema orolingual. Ele ocorre em 1,3 a 5,1% dos pacientes. Os fatores de risco são: uso de inibidor da conversão de angiotensina e infartos em córtex frontal e ínsula. A suspeita clínica se dá quando há edema de língua, lábios ou orofaringe, em geral contralateral à isquemia cerebral. O tratamento é apresentado na Tabela 10.

Trombectomia mecânica

A trombectomia mecânica (TM) é uma estratégia de reperfusão cerebral incluída nas recomendações de tratamento do AVCi agudo de forma relativamente recente. Em essência, essa estratégia consiste na retirada do trombo agudo de grandes artérias que participam da vascularização cerebral, através de dispositivos específicos, denominados *stent retrievers*.

Da mesma forma que, para a TEV, essa estratégia proporciona benefício no prognóstico funcional do paciente em três meses, também a eficácia da TM é tempo-dependente (CR 1; NE B). De forma geral, o NNT para a TM varia de 3 a 7,5 entre os grandes estudos sobre a intervenção. É importante destacar que a TM deve ser considerada tanto em pacientes que receberam quanto nos que não receberam TEV (CR 1; NE A).

TABELA 9 Tratamento do sangramento intracraniano sintomático nas primeiras 24 h de administração de alteplase

▪ Interromper infusão de alteplase
▪ Exames laboratoriais:c hemograma, INR, TTPa, fibrinogênio e tipagem sanguínea
▪ Reversão de angicoagulação: infundir crioprecipitado 10 UI EV em 10-30 min. Se após administração fibrinogênio < 200 mg/dL, considerar dose adicional.
▪ Alternativas: ácido tranexâmico 10-15 mg/kg EV em 20 min OU ácido ε aminocaproico 4-5 g EV
▪ Avaliação de especialista: avaliação da neurocirurgia e da hematologia

INR: razão normalizada internacional; TTPa: tempo de tromboplastina parcial ativada.

TABELA 10 Tratamento do angioedema orolingual associado com a infusão de alteplase

▪ Proteção de via aérea: considerar intubação orotraqueal em caso de insuficiência respiratória ou edema envolvendo laringe, palato, assoalho da boca ou orofaringe, com progressão em menos de 30 min
▪ Suspender a infusão de alteplase e inibidores da conversão de angiotensinas
▪ Medicações: metilprednisolona 125 mg EV + difeniframina 50 mg EV + ranitidina 50 mg EV
▪ Se progressão do angioedema: epinefrina 0,1% 0,3 mL subcutâneo ou 0,5 mL por nabulização

Os critérios de indicação da TM variam de acordo com o tempo de ictus (ou seja, a última vez que o indivíduo estava assintomático). Os critérios de indicação da TM para pacientes com tempo de ictus < 6 h são apresentados na Tabela 11. Já os pacientes com ictus entre 6 h e 24 h podem ser candidatos ao procedimento, desde que preencham os critérios dos estudos DAWN e/ou DEFUSE 3 (CR 1; NE A). Apesar das indicações de TM restringirem-se a oclusões da artéria carótida interna e/ou do segmento M1 da artéria cerebral média, há evidência de provável eficácia e segurança da TM para oclusão de outras artérias cerebrais. Dessa forma, esse procedimento pode ser considerado nas primeiras 6 h do ictus em oclusões dos segmentos M2 e M3 da artéria cerebral média (CR 2b; NE B), da artéria cerebral anterior, da artéria vertebral, da artéria basilar e da artéria cerebral posterior (CR 2b; NE C).

Além dos cuidados gerais preconizados para todos os pacientes que sofreram AVCi, recomenda-se que os pacientes que forem submetidos à TM sejam mantidos com PA ≤ 180 × 105 mmHg por 24 h (CR 2a; NE b).

Medidas terapêuticas para o edema cerebral associado ao AVCi

O edema cerebral relacionado ao AVCi é uma complicação potencialmente letal que tende atingir seu ápice entre o 3º e o 4º dia após o ictus. Caso seja identificado como edema significativo, é necessária a monitorização em ambiente de UTI, a instituição de medidas clínicas para hipertensão intracraniana

TABELA 11 Indicações de trombectomia mecânica em indivíduos com *ictus* < 6 h até o início do tratamento

▪ Idade ≥ 18 anos
▪ Escore de Rankin modificado (ERm) prévio de 0 a 1
▪ Oclusão de artéria carótida interna ou ramo M1 de artéria cerebral média
▪ NIHSS ≥ 6
▪ ASPECTS ≥ 6

Obs.: apesar de ser um benefício incerto, a trombectomia mecânica pode ser considerada em < 18 anos, em casos de ERm > 1 e oclusões de segmentos M2 ou M3 da artéria cerebral média, ou de outras grandes artérias intracranianas (artérias cerebrais anterior e posterior, artéria basilar ou artérias vertebrais).

TABELA 12 Indicações de trombectomia mecânica em indivíduos com *ictus* entre 6 e 24 h de acordo com o estudo DAWN

Critérios de inclusão
▪ ≥ 18 anos ▪ Oclusão de ACI ou segmento M1 de ACM ▪ Entre 6 h e 24 h desde a última vez que estava assintomático ▪ ERm prévia de 0-1 ▪ < 80 anos + NIHSS ≥ 10 + VI < 31 mL OU ▪ < 80 anos + NIHSS ≥ 20 + VI < 51 mL OU ▪ ≥ 80 anos + NIHSS ≥ 10 + VI < 21 mL
Critérios de exclusão
▪ Expectativa de vida < 6 meses ▪ Traumatismo cranioencefálico grave nos últimos 3 meses, com déficit neurológico residual ▪ Recuperação neurológica rápida para NIHSS < 10 ou evidência de recanalização arterial antes de procedimento ▪ Crises epilépticas iniciais que impeçam a obtenção de escore NIHSS adequado ▪ Glicemia < 50 mg/dL ou > 400 mg/dL* ▪ Hb < 7 mmol/L ▪ Pla < 50.000/µl ▪ Na < 130 mmol/L, K < 3 mEq/L ou K > 6 mEq/L ▪ Cr > 3 mg/dL (exceto se paciente com doença renal dialítica) ▪ Hemorragia ativa ou recente nos últimos 30 dias ▪ Alergia grave a contraste iodado ▪ Gestante ou lactante ▪ Coagulopatia prévia, deficiência de fator de coagulação, uso de anticoagulante com INR > 3 ou TP > 3 vezes o valor de normalidade ou uso de inibidor de fator Xa em últimas 48 h + TP alterado* ▪ PA > 185 × 110 mmHg sustentada ▪ Suspeita de endocardite bacteriana ou de êmbolo séptico

(continua)

TABELA 12 Indicações de trombectomia mecânica em indivíduos com ictus entre 6 e 24 h de acordo com o estudo DAWN *(continuação)*

Critérios de exclusão
▪ Evidência de hemorragia intracraniana em TC ou RM de encéfalo ▪ Infarto cerebral envolvendo mais de 1/3 do território da ACM na TC ou RM de encéfalo ▪ Tratamento com qualquer aparelho de trombectomia neurovascular ou outra terapia intra-arterial neurovascular antes do procedimento ▪ Evidência de ângio-TC ou ângio-RM de tortuosidade excessiva de vasos cervicais que provavelmente impeçam o procedimento ▪ Suspeita de vasculite cerebral baseada no quadro clínico e ângio-TC e/ou ângio-RM ▪ Suspeita de dissecção de aorta baseada no quadro clínico e ângio-TC e/ou ângio-RM ▪ *Stent* intracraniano implantado em um mesmo território vascular que impediria a liberação e/ou retirada segura do equipamento de trombectomia ▪ Oclusões em múltiplos territórios vasculares confirmados em ângio-TC e/ou ângio-RM, ou evidência clínica de acidente vascular cerebral isquêmico bilateral ou em múltiplos territórios vasculares ▪ Desvio de linha média por efeito de massa significante confirmado por TC e/ou RM ▪ Evidência de tumor intracraniano (exceto meningioma pequeno) confirmado por TC e/ou RM ▪ Evidência em ângio-TC e/ou ângio-RM de dissecção carotídea com limitação de fluxo, estenose crítica ou oclusão completa de artéria carótida cervical que exige angioplastia com *stent* no momento da trombectomia

* No estudo DAWN não foi permitida a correção de níveis de glicemia ou de eventuais alterações dos parâmetros de coagulação que contraindiquem o procedimento para permitir a indicação deste. ACI: artéria carótida interna; ACM: artéria cerebral média; Cr: creatinina; ERm: escala de Rankin modificada; Hb: hemoglobina; INR: razão normalizada internacional; K: potássio; Na: sódio; NIHSS: escala de AVC do NIH; PA: pressão arterial; Pla: plaquetas; RM: ressonância magnética; TC: tomografia computadorizada; TP: tempo de protrombina; VI: volume de infarto.

TABELA 13 Indicações de trombectomia mecânica em indivíduos com *ictus* entre 6 e 24 h de acordo com o estudo DEFUSE 3

Critérios de inclusão
▪ 18-90 anos ▪ NIHSS ≥ 6 ▪ Oclusão de ACI ou segmento M1 de ACM ▪ Entre 6 h e 16 h desde a última vez que estava assintomático ▪ ERm prévia de 0-2 ▪ VI < 70 mL ▪ Relação de *mismatch** > 1,8 ▪ Volume de *mismatch** ≥ 15 mL

(continua)

TABELA 13 Indicações de trombectomia mecânica em indivíduos com *ictus* entre 6 e 24 h de acordo com o estudo DEFUSE 3 *(continuação)*

Critérios de exclusão
• Expectativa de vida < 6 meses • Gestante • Contraindicação à realização de sequências de perfusão com RM ou TC com contraste • Alergia a contraste iodado • Glicemia < 50 ou > 400 mg/dL • Pla < 50.000 • Coagulopatia congênita, deficiência de fator de coagulação, uso de anticoagulante com INR > 3 • Uso de novo anticoagulante oral recente + ClCr < 30 mL/min • PA > 185 × 110 mmHg sustentada • Suspeita de endocardite bacteriana ou êmbolo séptico • Se o paciente recebeu alteplase com janela de 3 a 4,5 h: > 80 anos, uso atual de angicoagulante, antecedente de AVC + *diabetes mellitus*, e/ou NIHSS > 25 • ASPECT < 6 • Evidência de tumor (exceto meningioma pequeno), hemorragia intracraniana e/ou malformação arteriovenosa intracranianos • Desvio de linha média por efeito de massa • Oclusões agudas sintomáticas em mais de um território vascular, confirmadas por ângio-TC ou ângio-RM • *Stent* intracraniano implantado em um mesmo território vascular que impede liberação de equipamento de neurotrombectomia • Dissecção de ACI que limita fluxo ou dissecção de aorta • Crises epilépticas iniciais que impeçam a obtenção de escore NIHSS adequado • Realização de trombectomia com uso de aparelho de neurotrombectomia nas 6 h que antecederam o início dos sintomas • Qualquer condição que, na opinião do médico assistente, contraindique o procedimento endovascular ou represente risco significativo ao paciente caso o procedimento endovascular seja realizado
ACI: artéria carótida interna; ACM: artéria cerebral média; AVC: acidente vascular cerebral; ClCr: clearance de creatinina; INR: razão normalizada internacional; PA: pressão arterial; Pla: plaquetas; RM: ressonância magnética; TC: tomografia computadorizada; VI: volume de infarto.

(decúbito a 30°, terapia osmótica e hiperventilação moderada breve) e para neuroproteção (p. ex., sedação). Não há evidência de eficácia e há aumento do risco de infecção para o tratamento de edema cerebral isquêmico com corticoides (CR 3; NE A).

Além dessas medidas clínicas, em certos casos deve-se considerar a realização de procedimentos cirúrgicos (Tabela 14). Para infartos extensos de artéria cerebral média com deterioração neurológica nas primeiras 48 h após *ictus* pode ser considerada a hemicraniectomia descompressiva (Tabela 15). Essa cirurgia reduz expressivamente a mortalidade, mas tem benefícios modestos, porém estatisticamente significativos, na melhora da funcionalidade. Em outras palavras, por um lado o procedimento aumenta a proporção de indivíduos que sobrevivem ao AVC, porém a maioria deles permanece com incapacidade grave a longo prazo. Por outro, o procedimento também leva ao aumento estatisticamente relevante de indivíduos com incapacidade não grave (considerada ERm ≤ 3), em comparação à não realização dele. É importante enfatizar que a maior parte dos ensaios clínicos realizados para a avaliação dessa intervenção foram interrompidos precocemente, o que em teoria poderia levar à superestimação de seus resultados. Os riscos e benefícios dessa terapia devem, portanto, ser discutidos com o paciente e seus responsáveis legais antes da tomada de conduta.

CUIDADOS GERAIS PARA O PACIENTE COM ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO RECENTE

Terapia antitrombótica

A introdução de terapia antiagregante na fase aguda do AVCi é uma recomendação consolidada no tratamento dessa doença. No entanto, vale considerar que o NNT para evitar morte ou dependência é de 79 para essa intervenção. Ainda assim, o número necessário para causar dano (NND) é de 574 para sangramento intracraniano sintomático e de 245 para sangramento extracraniano significativo, ou seja, apesar de o benefício dessa intervenção ser relativamente pequeno em relação a outras medidas, a probabilidade de benefício dela supera os seus riscos.

Portanto, a ASA recomenda a administração de ácido acetilsalicílico (AAS) na dose de 160 a 300 mg 1 vez ao dia para o paciente com AVCi agudo. Essa medicação deve ser iniciada em até 48 h do *ictus* (CR 1; NE A). Se o paciente foi submetido à

TABELA 14 Tratamento cirúrgico do edema cerebral em infartos cerebelares

• Ventriculostomia ± craniectomia descompressiva suboccipital com expansão dural: indicada na presença de hidrocefalia obstrutiva após infarto cerebelar
• Craniectomia descompressiva suboccipital com expansão dural: indicada em paciente com infarto cerebelar com herniação do cerebelo sobre o tronco encefálico levando à deterioração neurológica

TABELA 15 Hemicraniectomia descompressiva em infartos de território de artéria cerebral média

Indicações
▪ ≤ 60 anos ▪ ≤ 48 h de *ictus* ▪ Isquemia em ≥ 50% do território da ACM ou VI ≥ 145 mL ▪ NIHSS > 15 ▪ Item 1A de NHISS ≥ 1
Condições em que o risco-benefício da cirurgia é provavelmente desvantajoso
▪ ERm prévio ≥ 3 ▪ Pupilas midriáticas e fixas bilateralmente ▪ Isquemia contralateral ou outras lesões encefálicas que determinem prognóstico ruim ▪ Transformação hemorrágica do infarto com efeito de massa ▪ Expectativa de vida < 3 anos ▪ Coagulopatia conhecida ▪ Contraindicação à anestesia ▪ Gravidez ▪ Escala de Glasgow < 6
Resultados
▪ Redução de mortalidade: cerca de 50 a 55% dos pacientes voltam a deambular (ERm 2 a 3) e 18% retornam à independência funcional (≤ ERm 2) em 12 meses ▪ Em indivíduos > 60 anos o procedimento pode ser realizado. A redução de mortalidade é mantida em 50%, mas apenas 18% voltam a ser capazes de deambular (ERm 3) e nenhum retorna à independência funcional em 12 meses

ACM: artéria cerebral média; ERm: escala de Rankin modificada; VI: volume de isquemia.

TABELA 16 Escala de Rankin modificada

Escore	Descrição
0	Assintomático
1	Sintomático, porém sem limitação funcional
2	Limitação funcional leve, sem necessidade de auxílio
3	Limitação funcional moderada, com necessidade de auxílio, porém capaz de andar sem assistência
4	Incapaz de andar sem auxílio
5	Restrito ao leito, incontinente, requer cuidados de enfermagem constantemente.
6	Morte

TEV, o antiagregante somente deverá ser iniciado após 24 h da infusão do trombolítico. Caso o paciente já utilizava AAS de forma regular quando sofreu AVCi, o benefício de trocar a medicação antiagregante ou aumentar sua dose não é bem estabelecido (CR 2b; NE B). A depender do resultado da investigação do mecanismo de AVC, pode-se optar posteriormente por trocar ou associar o AAS com outra medicação para profilaxia secundária de AVCi.

O uso de dupla antiagregação no tratamento do AVCi agudo ainda é motivo de discussão. Um ensaio clínico grande realizado na população chinesa demonstrou que a dupla-antiagregação em pacientes com AVCi e NIHSS ≤ 3 ou AIT com escore ABCD2 ≥ 4 levaria a um menor risco de AVC em 90 dias. Esse estudo administrou AAS 75 mg/dia associado a clopidogrel com dose de ataque de 300 mg no primeiro dia, seguido de 75 mg/dia do segundo dia em diante.

Os resultados desse estudo levaram a ASA a recomendar a dupla antiagregação com AAS e clopidogrel iniciada em 24 h do ictus e por 21 dias, nos pacientes com AVCi *minor* (i. e., NIHSS ≤ 3) (CR 2a; NE B). No entanto, um ensaio multicêntrico recente que avaliou a dupla antiagregação em pacientes com AVCi e NIHSS ≤ 3 ou AIT com escore ABCD2 ≥ 4 demonstrou que, apesar do benefício na prevenção de recorrência do AVCi, houve aumento estatisticamente significativo do risco de sangramento intracraniano, e por essa razão foi interrompido precocemente. Diferentemente do primeiro estudo, esse ensaio clínico administrou a dupla antiagregação por 90 dias com ataque de 600 mg de clopidogrel no primeiro dia, seguido de dose de 75 mg/dia a partir do segundo dia, associado a AAS em doses que variaram de 50 a 325 mg/dia. A diferença na forma de administração da dupla antiagregação pode ter justificado as diferenças dos resultados desses estudos.

O uso de anticoagulantes no AVCi agudo com o objetivo de prevenir sua recorrência precoce, a progressão do déficit neurológico ou de melhorar o prognóstico do paciente não é atualmente recomendado (CR 3; NE A).

CUIDADOS GERAIS

Apesar do importante desenvolvimento recente das estratégias de reperfusão e da discussão sobre a terapia antitrombótica mais adequada na fase aguda do AVCi, os cuidados gerais ainda são parte essencial do tratamento do paciente. Essencialmente, o objetivo desses cuidados é evitar a ocorrência de complicações clínicas e o maior estresse metabólico no tecido cerebral em penumbra, diminuin-

do assim o risco da progressão irreversível desse tecido para o infarto definitivo.

Como já mencionado, o controle da PA desses pacientes depende da instituição ou não de estratégias de reperfusão prévias. Se o paciente não foi submetido à trombólise e estiver com PA ≥ 220 × 120 mmHg, deve-se considerar reduzir 15% da PA inicial nas primeiras 24 h (CR 2b; NE C). É seguro reintroduzir as medicações anti-hipertensivas de uso prévio durante a internação hospitalar em pacientes que mantêm PA ≥ 140 × 90 mmHg e se apresentam neurologicamente estáveis (CR 2a; NE B). Caso o paciente tenha sido submetido à trombólise, recomenda-se seguir as orientações na Tabela 8 nas primeiras 24 h. Já entre os pacientes submetidos à TM, é razoável manter uma PA ≤ 180 × 105 mmHg nas primeiras 24 h (CR 2b; NE B). Níveis pressóricos menores podem ser considerados, a depender do grau de reperfusão cerebral obtido após o procedimento.

Além do controle pressórico, recomenda-se para os pacientes com AVCi agudo:

- Manter saturação de oxigênio > 94% (CR 1; NE C).
- Evitar hipertermia (temperatura axilar > 38°C) e investigar e tratar possíveis focos de infecção que a justifiquem (CR 1; NE C).
- Tratar hiperglicemia com alvo terapêutico de glicemia de 140 a 180 mg/dL. Evitar a hipoglicemia (CR 1; NE C).
- Realizar rastreio para disfagia, de preferência por fonoaudiologista, em todos os pacientes antes de introdução de dieta oral (CR 2a; NE C). Em caso de dúvida quanto à presença de disfagia, ministrar dieta por sonda até a avaliação de um especialista.
- Instituir profilaxia para doença trombótica venosa, de preferência com compressão pneumática intermitente (CR 1; NE B). Não se recomenda o uso de meias elásticas (CR 3; NE B).
- Instituir medidas para a prevenção de úlceras de estresse (mudança de decúbito regular, higiene de pele, uso de colchões adequados) em indivíduos acamados e vigiar o surgimento delas (CR 1; NE C).

Um ponto ainda em discussão sobre os cuidados do paciente com AVCi agudo é quanto ao decúbito recomendado. Em *guidelines* anteriores, a ASA sugeria manter o paciente em posição supina (i. e., a não elevação da cabeceira do paciente), desde que ele não estivesse em hipóxia, com risco de obstrução de via aérea superior ou aspiração (como no caso de disfagia importante), ou em hipertensão intracraniana. Essa posição poderia, em teoria, proporcionar maior vantagem quanto à perfusão cerebral. No entanto, os resultados de um Ensaio Clínico Randomizado de Clusters publicado em 2017 não evidenciaram benefício dessa medida, e ela deixou de ser recomendada nos *guidelines* mais recentes da ASA. No entanto, apenas cerca de um terço dos pacientes desse estudo apresentavam oclusões de grandes artérias cerebrais e a média de NIHSS dos seus pacientes foi de 4. Dessa maneira, alguns especialistas ainda optam por manter as recomendações supracitadas de *guidelines* prévios quanto ao posicionamento da cabeça, em pacientes com NIHSS elevado e/ou até exclusão da oclusão de grandes artérias cerebrais, na ausência das contraindicações clínicas mencionadas.

ATAQUE ISQUÊMICO TRANSITÓRIO (AIT)

Como já mencionado, a definição atual de AIT é de "um episódio transitório de disfunção neurológica provocado por uma isquemia focal do encéfalo, medula espinal e/ou retina, com duração de sintomas tipicamente menor que 1 hora, e na ausência de evidência de infarto agudo". Os diagnósticos diferenciais do AIT são os mesmos do AVCi, com ênfase na aura de enxaqueca, síncope e crises epilépticas. Diferentemente das outras seções deste capítulo, as recomendações desta seção são provenientes do *guideline* de 2009 da ASA sobre AIT.

Apesar do AIT não estar associado, de fato, ao infarto encefálico, os mecanismos etiológicos potenciais subjacentes a essa doença são os mesmos do AVCi. Além do mais, esses pacientes têm um risco de cerca de 10% de ocorrência de AVCi nos primeiros 90 dias após o AIT. Esse risco aparenta ser maior nas primeiras 48 h do AIT, quando de um quarto a metade dos AVCi ocorrem. Uma forma de estratificar o risco de AVCi em até 2 dias do AIT é através do escore ABCD2 (Tabela 12).

Considerando-se o alto risco de AVCi em um futuro próximo, os cuidados do paciente com AIT não devem ser diferentes daqueles preconizados para os pacientes com AVCi, já abordados previamente neste capítulo com detalhes. A exceção se faz à instituição de estratégias de reperfusão cerebral agudas, como a TEV e a TM, para as quais o pa-

TABELA 17 Escore ABCD2 para estratificação do risco de acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) em até 2 dias de um ataque isquêmico transitório (AIT)

	Critério	Pontuação
A	*Age* – idade ≥ 60 anos	1
B	*Blood pressure* – pressão arterial na primeira avaliação ≥ 140 × 90 mmHg	1
C	*Clinical symptoms* – sintomas ▪ Fraqueza focal ▪ Alteração da fala sem fraqueza focal	 1 2
D	*Duration* – duração dos sintomas ▪ ≥ 60 minutos ▪ 10 a 59 minutos	 1 2
D	*Diabetes mellitus*	1

Interpretação

Escore final	Risco de AVCi nas 48 h após o AIT
0 a 1	0%
2 a 3	1,3%
4 a 5	4,1%
6 a 7	8,1%

ciente com AIT não tem indicação. O principal objetivo no tratamento do paciente com AIT é a identificação rápida do mecanismo etiológico subjacente e a instituição de profilaxia secundária específica o quanto antes (CR I; NE B).

Nesse sentido, recomenda-se a internação hospitalar do paciente com AIT que se apresente a serviços de saúde nas primeiras 72 h do evento e apresente quaisquer dos seguintes critérios:

- Escore ABCD2 ≥ 3 (CR 2a; NE C).
- Escore ABCD2 de 0 a 2 e incerteza que a investigação diagnóstica do mecanismo do AIT possa ser completada em menos de 2 dias em ambiente extra-hospitalar (CR 2a; NE C).
- Escore ABCD2 de 0 a 2 e outra evidência que indique que o evento do paciente foi provocado por isquemia focal (CR 2a; NE C).

INVESTIGAÇÃO DE MECANISMO ETIOLÓGICO

Em termos etiológicos, o AVCi ou AIT não são doenças homogêneas. Eles podem ser provocados por mecanismos distintos e, portanto, a definição da forma de profilaxia secundária mais adequada varia de caso a caso.

Há várias formas de classificar o mecanismo etiológico de um AVCi ou um AIT. Uma das classificações mais utilizadas é o SSS-TOAST, que divide os mecanismos etiológicos dos AVCi e dos AIT em: aterosclerose de grandes artérias; embolia cardioaórtica; oclusão de pequenas artérias; outras causas; e causas indeterminadas. Essa classificação estabelece critérios objetivos de como classificar o mecanismo etiológico do AVCi.

Os exames iniciais que devem ser solicitados para investigação do acidente vascular cerebral isquêmico variam de caso a caso. A Tabela 18 apresenta os principais exames complementares sugeridos na investigação do mecanismo do AVCi.

O diagnóstico do mecanismo etiológico subjacente a um AVCi ou AIT e a decisão pela melhor forma de profilaxia secundária fogem ao escopo deste capítulo. No entanto, incentivamos a leitura do artigo de Ay et al. (2007) e dos *guidelines* da ASA sobre o assunto.

TABELA 18 Principais exames complementares sugeridos para investigação do mecanismo etiológico de um acidente vascular cerebral isquêmico ou de um ataque isquêmico transitório

Objetivo do exame	Alternativas de modalidades de exames complementares*
Avaliar as características morfológicas, número e distribuição da(s) área(s) isquêmica(s) no parênquima encefálico	■ Tomografia computadorizada de crânio (após ao menos 24 h do início dos sintomas) ■ Ressonância magnética de encéfalo (de preferência)
Avaliar a presença de patologia das principais artérias encefálicas intracranianas	■ Doppler transcraniano ■ Angiotomografia computadorizada de artérias intracranianas ■ Angiorressonância magnética de artérias intracranianas
Avaliar a presença de patologia das principais artérias cervicais que dão origem às artérias intracranianas	■ Ultrassom Doppler de artérias carótidas e vertebrais ■ Angiotomografia computadorizada de artérias intracranianas ■ Angiorressonância magnética de artérias intracranianas
Avaliar a presença de alterações estruturais cardíacas e de trombos intracavitários	■ Ecocardiograma transtorácico
Avaliar a presença de alterações de ritmo cardíaco	■ Holter de 24 h
Exames laboratoriais	Todos os seguintes: ■ Glicemia de jejum e/ou hemoglobina glicada ■ Perfil lipídico ■ Hemograma ■ Ureia e creatinina ■ Enzimas hepáticas e função hepática

* A escolha por uma ou outra das modalidades de exames complementares varia de acordo com as características dessas modalidades e com as particularidades do paciente. Outros exames podem ser considerados, a critério da equipe médica assistente.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Albers GW, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. N Engl J Med. 2018;378:708-18.
2. Albers GW, et al. Transient ischemic attack – proposal for a new definition. N Engl J Med. 2002;347:1713-6.
3. Alexander P, et al. Hemicraniectomy versus medical treatment with large MCA infarct: a review and meta-analysis. BMJ. 2016;6:e014390.
4. Anderson CS, et al. Cluster-randomized, crossover trial of head positioning in acute stroke. N Engl J Med. 2017;376:2437-47.
5. Ay H, et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke System. Stroke. 2007;38:2979-84.
6. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. Lancet Lond. Engl. 2000;355:1670-4.
7. Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2017;135:e146-e603.
8. Berkhemer OA, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. N Engl J Med. 2015;372:11-20.
9. Blumenfeld H. Neuroanatomy through clinical cases. Sinauer Associates Inc; 2002.
10. Campbell BCV, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. N Engl J Med. 2015;372:1009-18.
11. Campbell BCV, et al. Tenecteplase versus alteplase before thrombectomy for ischemic stroke. N Engl J Med. 2018;378:1573-82.
12. Chernyshev OY, et al. Safety of tPA in stroke mimics and neuroimaging-negative cerebral ischemia. Neurology. 2010;74:1340-5.
13. Correction to: 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2018;49:e233-e234.
14. Easton JD, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. Stroke. 2009;40:2276-93.
15. Emberson J, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. Lancet Lond Engl. 2014;384:1929-35.
16. Feigin VL, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet Lond Engl. 2014;383:245-54.
17. Fernandes PM, Whiteley WN, Hart SR, Al-Shahi Salman R. Strokes: mimics and chameleons. Pract Neurol. 2013;13:21-8.

18. Frontera JA, et al. Guideline for reversal of antithrombotics in intracranial hemorrhage: a statement for healthcare professionals from the Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine. Neurocrit Care. 2016;24:6-46.
19. Furie KL, Jayaraman MV. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. Stroke. 2018. doi:10.1161/STROKEAHA.118.020176.
20. Goyal M, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. N Engl J Med. 2015;372:1019-30.
21. Grossberg JA, et al. Beyond large vessel occlusion strokes: distal occlusion thrombectomy. Stroke. 2018;49:1662-8.
22. Hankey GJ. Stroke. Lancet Lond Engl. 2017;389:641-54.
23. Jauch EC, et al. Guidelines for the early managament of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2013;44:870-947.
24. Johnston SC, et al. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. N Engl J Med. 2018. doi:10.1056/NEJMoa1800410.
25. Johnston SC, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. Lancet Lond Engl. 2007;369:283-92.
26. Jovin TG, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. N Engl J Med. 2015;372:2296-306.
27. Kernan WN, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2014;45:2160-236.
28. Leys D, Pruvo JP, Godefroy O, Rondepierre P, Leclerc X. Prevalence and significance of hyperdense middle cerebral artery in acute stroke. Stroke. 1992;23:317-24.
29. Logallo N, et al. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NOR-TEST): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial. Lancet Neurol. 2017;16:781-8.
30. Nogueira RG, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. N Engl J Med. 2018;378:11-21.
31. Powers WJ, et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2015;46:3020-35.
32. Saber Tehrani AS, et al. Diagnosing stroke in acute dizziness and vertigo: pitfalls and pearls. Stroke. 2018;49:788-95.
33. Sandercock PAG, Counsell C, Tseng M-C, Cecconi E. Oral antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev. CD000029. 2014. doi:10.1002/14651858.CD000029.pub3.
34. Saver JL, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. N Engl J Med. 2015;372:2285-95.
35. Saver JL. Time is brain – quantified. Stroke. 2006;37:263-6.
36. Schwamm LH, et al. Intravenous thrombolysis in unwitnessed stroke onset: MR WITNESS trial results. Ann Neurol. 2018;83:980-93.
37. Thomalla G, et al. MRI-guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. N Engl J Med. 2018. doi:10.1056/NEJMoa1804355.
38. Tsivgoulis G, et al. Safety of intravenous thrombolysis in stroke mimics: prospective 5-year study and comprehensive mete-analysis. Stroke. 2015;46:1281-7.
39. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. Stroke. 1988;19:604-7.
40. Wang Y, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med. 2013;369:11-9.
41. Wijdicks EFM, et al. Recommendations for the management of cerebral and cerebellar infarction with swelling: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2014;45:1222-38.

67

Hemorragia subaracnóidea

Rodrigo Antonio Brandão Neto
Patrick Aureo Lacerda de Almeida Pinto

Pontos importantes

- A hemorragia subaracnóidea (HSA) representa 10% de todos os acidentes cerebrais vasculares (AVC) e 50% dos AVC hemorrágicos.
- Cerca de 80-85% dos casos são causados por ruptura de aneurismas intracranianos.
- Fatores de risco incluem hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, etilismo, deficiência estrogênica e terapia anticoagulante e antitrombótica.
- Em 97% dos casos se apresenta como cefaleia grave, podendo ocorrer sinais neurológicos focais.
- A tomografia computadorizada (TC) de crânio deve ser o primeiro exame diagnóstico, e apresenta alta sensibilidade nas primeiras horas.
- Em casos de TC negativa deve-se realizar punção liquórica.
- Diagnosticada a HSA, deve-se realizar o diagnóstico etiológico. Nesses casos, a angiografia cerebral é o exame de escolha.
- O manejo inclui controle pressórico, manutenção de normotermia e euglicemia e medidas de suporte.
- A nimodipina é utilizada para prevenir vasoespasmo em HSA aneurismática.
- Deve-se realizar a clipagem cirúrgica ou abordagem endovascular do aneurisma o mais precocemente possível, a fim de reduzir o risco de ressangramento.
- A abordagem endovascular deve ser considerada para pacientes que possam ser submetidos a ambos os procedimentos, porém a decisão deve ser multidisciplinar e baseada na experiência da equipe.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

Hemorragia subaracnóidea (HSA) é uma emergência neurológica caracterizada pelo extravasamento de sangue para os espaços que cobrem o sistema nervoso central que são preenchidos com fluido cerebrospinal ou liquor.

Os acidentes vasculares cerebrais (AVC) hemorrágicos representam 20% de todos os acidentes vasculares cerebrais. A hemorragia intraparenquimatosa representa 10% dos casos, e a HSA os outros 10%. A principal causa de HSA não traumática é a ruptura de um aneurisma intracraniano, que corresponde a 80 a 85% dos casos, e tem uma alta taxa de mortalidade. Outras causas incluem coagulopatias, malformações arteriovenosas e trombose venosa cerebral. Entre as causas não aneurismática, temos:

- HSA perimesencefálica.
- HSA pretruncal secundária a hematoma intramural de artéria basilar.

A HSA perimesencefálica ocorre em cerca de 10 a 20% dos casos e tem um bom prognóstico, com complicações sendo incomuns.

Cerca de 46% dos sobreviventes de HSA podem ter comprometimento cognitivo de longo prazo, com um efeito sobre o estado funcional e a qualidade de vida. A HSA também está associada com uso importante de recursos de saúde, a maioria dos quais são relacionados com hospitalização. A HSA afeta 20.000 a 35.000 pessoas a cada ano nos Estados Unidos. A incidência da doença tem se mantido estável ao longo dos últimos 30 anos e, embora isso varie de região para região, a incidência agregada mundial é de cerca de 10 a 15 casos por 100.000 pessoas-anos. O risco estimado de apresentar HSA durante a vida é de 3%, sendo 15% das vezes com lesões múltiplas, associando-se a condições como HAS, rins policísticos, coarctação da aorta, síndrome de Ehler-Danlos e Marfan. A incidência aumenta com a idade, com uma idade média na apresen-

tação de 55 anos. O risco em mulheres é 1,6 vez maior do que em homens, e o risco para os negros é 2,1 vezes maior do que em caucasianos.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

A ruptura de um aneurisma sacular é a principal causa de HSA. Os aneurismas saculares ocorrem por alterações congênitas, ou mais frequentemente por alterações adquiridas com fisiopatologia multifatorial. Estresse hemodinâmico, fluxo turbulento e inflamação fazem parte da gênese dessas lesões. Os aneurismas micóticos ocorrem por embolização séptica de vasos cerebrais.

São considerados fatores de risco para seu desenvolvimento o tabagismo, com risco aumentado de 2 a 7 vezes para ocorrência de HSA, com o risco aumentando conforme a intensidade do tabagismo, sendo o mais importante e evitável fator de risco para HSA.

Outros fatores de risco importantes são hipertensão arterial sistêmica, etilismo, fatores genéticos, uso de drogas simpaticomiméticas, deficiência estrogênica e o uso de drogas antitrombóticas. Pacientes com histórico familiar de parentes de primeiro grau com HSA têm risco aumentado. Doenças associadas com aneurisma cerebral incluem a doença renal policística, síndrome de Ehlers-Danlos (tipo IV), pseudoxantoma elástico e displasia fibromuscular. A Tabela 1 apresenta os principais fatores de risco para HSA.

O risco de ruptura depende do tamanho e da localização do aneurisma. Em um estudo internacional sobre aneurismas intracranianos não rotos, em pacientes sem história de HSA, a taxa acumulada de cinco anos de ruptura de aneurismas localizados na artéria carótida interna, artéria cerebral anterior ou artéria cerebral média é nula para aneurismas com menos de 7 mm, 2,6% para aneurismas de 7 a 12 mm, de 14,5% para aneurismas de 13 a 24 mm e 40% para aneurismas 25 mm ou mais. Essa taxa está em contraste com as taxas de ruptura de 2,5%, 14,5%, 18,4% e 50%, respectivamente, para os mesmos tamanhos de aneurismas na circulação posterior e artéria comunicante posterior.

Estatinas e dislipidemia são um fator controverso em HSA. Alguns estudos sugeriam que uso de estatina e hipolipidemia poderia aumentar o risco de HSA, mas um estudo caso-controle não encontrou associação. A retirada de estatina aumentou o risco de HSA em um estudo.

TABELA 1 Fatores de risco para hemorragia subaracnóidea (HSA)

▪ Tabagismo (risco relativo de 2 a 7)
▪ Hipertensão arterial sistêmica (risco relativo de 2,5)
▪ Deficiência estrogênica (aumento de 35% no risco, terapia de reposição hormonal reduz o risco)
▪ Risco genético (parente de primeiro grau com HSA aneurismática)
▪ Consumo de álcool (risco relativo de 2,1)
▪ Terapia antitrombótica
▪ Doença policística renal
▪ Displasia fibromuscular
▪ Síndrome de Ehler-Danlos
▪ Síndrome de Marfan
▪ Coarctação de aorta

ACHADOS CLÍNICOS

A HSA deve ser sempre suspeitada em pacientes com uma apresentação típica, que inclui um início súbito de cefaleia grave em 97% dos casos, sendo que em 80% dos casos é descrita como a "pior dor de cabeça da vida", com náuseas (77% dos casos), vômitos, dor cervical, fotofobia e perda de consciência (aproximadamente 50% dos casos) em geral transitória. Outra manifestação possível de HSA é como morte súbita, com 10 a 15% dos pacientes falecendo antes de chegar ao hospital.

São situações em que o diagnóstico deve ser considerado:

- Presença de sinais meníngeos.
- Alterações neurológicas focais.
- Alterações do nível de consciência.
- Presença de papiledema.
- Piora progressiva da cefaleia.
- Início abrupto da cefaleia.
- Cefaleia agravada por tosse ou manobra de Valsalva.
- Cefaleia de início recente em paciente com mais de 50 anos de idade.
- Cefaleia com interrupção do sono.
- Presença de sintomas sugestivos de doença secundária como febre e perda de peso, entre outros.
- Cefaleia em pacientes imunossuprimidos ou em uso de anticoagulantes.

Uma forma típica de cefaleia nesses pacientes é a chamada *thunderclap headache*, que apresenta início súbito e atinge a máxima intensidade em

60 segundos. Outro evento frequente é a chamada cefaleia sentinela, que é a cefaleia que precede a ruptura do aneurisma em 1-2 semanas, sendo descrita em até 43% das HSA.

Os pacientes podem apresentar hemorragia vítrea, que é um sinal de mal prognóstico, de modo que a realização de fundoscopia é indicada em todos os pacientes com suspeita de HSA. A combinação de hemorragias vítreas e HSA caracteriza a síndrome de Terson. Esses pacientes costumam ter maior mortalidade e pior pontuação na escala de Hunt-Hess. A Figura 1 mostra uma fundoscopia em paciente com hemorragia vítrea.

Os pacientes podem ainda apresentar sinais neurológicos focais. Entre eles podemos destacar:

- Paralisia do III nervo craniano (aneurisma de comunicante posterior).
- Paralisia do VI nervo craniano (devido a aumento da pressão intracraniana).
- Paresia de ambos os membros inferiores (aneurisma de comunicante anterior).
- Hemiparesia, afasia e heminegligência (aneurisma de artéria cerebral média).

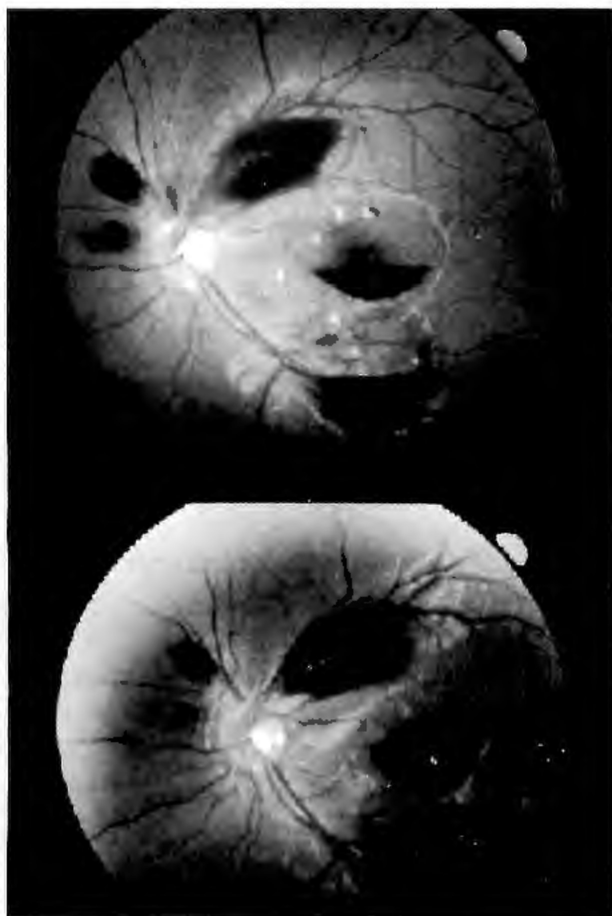


FIGURA 1 Fundoscopia em paciente com hemorragia vítrea secundária a hemorragia subaracnóidea.

Sinais focais são menos comuns do que na hemorragia craniana intraparenquimatosa, uma vez que o sangramento ocorre no espaço subaracnóideo e não no parênquima cerebral. Os sinais meníngeos podem demorar várias horas até o seu aparecimento e a sua ausência não pode ser utilizada para descartar o diagnóstico de HSA. Convulsões são descritas em apenas 10% dos pacientes nas primeiras 24 horas de apresentação, mas sua presença é associada a pior prognóstico.

Na ausência dos sinais e sintomas clássicos, a HSA é frequentemente não diagnosticada. A frequência de erros de diagnóstico pode chegar a 40 a 50% nos pacientes que apresentam na primeira visita a um médico.

EXAMES COMPLEMENTARES

A tomografia de crânio sem contraste (TC) com ou sem punção liquórica é o exame essencial para o diagnóstico de HSA. A TC realizada nas primeiras 24 horas tem 92% de sensibilidade (> 95% na primeira hora); a maioria dos autores acredita que se negativa nas primeiras 6 horas da instalação da dor é virtualmente excludente de HSA. Alguns estudos mostram sensibilidade de virtualmente 100% em pacientes que realizaram a TC entre 6 e 12 horas da apresentação. Na imagem a característica do sangue extravasado é de uma lesão hiperdensa nos sulcos e cisternas encefálicas. Pequenas quantidades de sangue podem passar desapercebidas, de modo que todas as verificações devem ser realizadas com cortes finos através da base do crânio. A TC de crânio também pode demonstrar hematomas intraparenquimatosos, hidrocefalia e edema cerebral e pode ajudar a prever o local da ruptura do aneurisma, particularmente em pacientes com aneurismas na artéria cerebral anterior ou artéria comunicante anterior. A Figura 2 mostra uma HSA extensa.

A ressonância magnética (RM) tem sensibilidade similar, mas menos validada para uso no departamento de emergência (DE). As sequências em T2 têm maior sensibilidade para o diagnóstico de HSA em fase subaguda. A sensibilidade da TC cai para 50% após 7 dias do sangramento.

A punção lombar deve ser realizada em qualquer paciente com suspeita de HSA e resultados negativos ou questionáveis na TC ou RM de crânio e devem ser coletados quatro tubos para contagem de hemácias. Não há necessidade de realizar punção lombar se a TC for negativa para HSA e tiver



FIGURA 2 Paciente com 72 anos de idade, Hemorragia subaracnóidea com inundação ventricular com classificação Fischer 4 e Hunt-Hess V. O prognóstico nesses casos é ruim e a paciente evoluiu com coma e óbito em 2 dias.

sido realizada nas primeiras 6 horas de dor. Resultados consistentes com HSA incluem uma pressão de abertura elevada, uma contagem elevada de células vermelhas que não diminui a partir do primeiro tubo para o último tubo de hemácias, e xantocromia que costuma aparecer após 12 horas do início da cefaleia (devido à lesão de células vermelhas detectada por espectrofotometria).

Exames laboratoriais complementares recomendados nesses pacientes incluem função renal, eletrólitos, hemograma, coagulograma e glicemia, além de eletrocardiograma, que devem ser realizados em todos os pacientes.

Em pacientes com punção lombar diagnóstica de HSA é necessário realizar o diagnóstico etiológico da HSA. O exame de escolha é a angiografia cerebral digital, que evidencia uma causa para o sangramento na maioria dos casos. Quando o exame é negativo recomenda-se repeti-lo em 4 a 14 dias, quando se identifica um aneurisma previamente oculto em cerca de 24% dos casos. Opções incluem a angiotomografia e angiorressonância magnética com a vantagem da rapidez e facilidade com que podem ser realizadas. A angiotomografia pode ser o primeiro exame, devido ao fato de ser menos invasiva, reservando a realização de angiografia cerebral para casos de angiotomografia negativa.

Em todos os casos, uma avaliação cuidadosa de todos os vasos cerebrais deve ser realizada, uma vez que cerca de 15% terão múltiplos aneurismas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O principal diagnóstico diferencial são outras cefaleias que podem cursar com cefaleia sentinela ou cefaleia intensa. Essas causas incluem hemorragia intracraniana parenquimatosa (HIP), trombose venosa cerebral, hidrocefalia aguda, meningoencefalites, apoplexia pituitária e mesmo aneurismas não rotos.

Os diagnósticos com os quais a HSA se confunde mais frequentemente são a enxaqueca e a cefaleia tensional. A não obtenção do estudo de imagem adequado é responsável por 73% dos casos de erros de diagnóstico, e a não execução ou interpretação errônea dos resultados de uma punção lombar representa outros 23%. Os pacientes não diagnosticados na avaliação inicial tendem a ser menos graves e ter uma propedêutica neurológica normal. No entanto, em tais casos, as complicações neurológicas podem ocorrer mais tarde, em até 50% dos pacientes, e esses pacientes têm uma associação com maior risco de morte e invalidez.

CLASSIFICAÇÃO

A classificação da gravidade da HSA é de fundamental importância no manejo desses pacientes. Entre as classificações mais utilizadas citamos as classificações de Hunt-Hess, Fischer e a classificação da Federação Internacional de Neurologia (CFIN), que são tradicionalmente usadas.

Classificação de Hunt-Hess:

- 0: paciente sem sangramento na imagem, assintomático.
- Ia: sangramento presente, paciente assintomático.
- IIa: presença de sinais meníngeos.
- IIb: presença de sinais meníngeos + déficit focal.
- IIIa: presença de confusão mental (Glasgow 13-14).
- IIIb: presença de confusão mental (Glasgow 13-14) + déficit focal.
- IVa: sonolência (Glasgow 9-12).
- IVb: sonolência (Glasgow 9-12) + déficit focal.
- V: paciente em coma.

Classificação de Fischer:

- 0: ausência de sangue visível.
- 1: sangue pouco denso e localizado.

- 2: sangue pouco denso e presente difusamente nas cisternas basais.
- 3: sangue muito denso e localizado.
- 4: sangue muito denso e presente difusamente nas cisternas basais.

TRATAMENTO

- Todos os pacientes com HSA devem ser avaliados e tratados em caráter de urgência com a manutenção da via aérea e monitorização cardiovascular. Os pacientes com escala de coma de Glasgow ≤ 8, aumento de pressão intracraniana, hipoxemia ou instabilidade hemodinâmica devem ser entubados e colocados em ventilação mecânica invasiva.
- Após a estabilização inicial, os pacientes devem ser transferidos para centros com experiência neurovascular de preferência com uma unidade neurológica, com cuidados de unidade de terapia intensiva (UTI).
- Os principais objetivos do tratamento são a prevenção de ressangramento, a prevenção e o manejo do vasoespasmo, e o tratamento de outras complicações médicas e neurológicas.
- A pressão arterial sistólica deve ser mantida com valores < 160 mmHg antes do tratamento do aneurisma, se necessário, por via intravenosa com agentes anti-hipertensivos, como labetalol e nicardipina. Após o tratamento do aneurisma pode-se permitir que os níveis pressóricos se elevem para manter a pressão arterial sistólica < 200 mmHg.
- Analgesia é muitas vezes necessária, e agentes reversíveis, como narcóticos, são indicados.
- Em relação à glicemia, o objetivo é manter o nível de 80-120 mg/dL, utilizando infusão contínua de insulina, se necessário.
- Controle de temperatura: manter a temperatura ≤ 37,8°C; administrar se necessário paracetamol ou dipirona.

TABELA 2 Classificação da Federação Internacional de Neurologia (CFIN)

Grau	Escala de Glasgow	Déficit motor
1	15	Ausente
2	13-14	Ausente
3	13-14	Presente
4	7-12	Ausente ou presente
5	3-6	Ausente ou presente

- Para profilaxia de úlcera de estresse pode ser utilizada a ranitidina (150 mg duas vezes ao dia via oral ou 50 mg IV a cada 8-12 horas) ou lansoprazol (30 mg oral diariamente).
- Manter níveis de hemoglobina entre 8-10 g/dL.
- Manter idealmente pressão intracraniana menor que 20 mmHg e perfusão cerebral maior que 70 mmHg.
- Manter cabeceira elevada a 30°.
- Uso de meias compressivas e dispositivos pneumáticos de compressão sequencial; pode-se administrar heparina (5.000 U SC três vezes por dia) após o tratamento do aneurisma.
- O uso de anticonvulsivantes é controverso e não recomendado de rotina. Um estudo demonstrou piores desfechos com uso de fenitoína profilática. Devido ao risco de sangramento por convulsão, muitas vezes se faz essa opção de profilaxia anticonvulsivante com o ácido valproico.
- Deve-se manter a euvolemia (PVC entre 5-8 mm Hg); se vasoespasmo cerebral estiver presente, pode-se considerar manter o paciente em hipervolemia (PVC entre 8-12 mm Hg, ou PCP 12-16 mmHg).
- Deve-se tentar a ingestão oral precocemente (após avaliação da deglutição); caso seja necessário utilizar rotas alternativas, pode-se tentar alimentação enteral.
- Deve-se manter o paciente adequadamente sedado.
- Avaliar pressão intracraniana com ventriculostomia se ventrículos aumentados ou se escore da CFIN ≥ 3. Manter idealmente pressão intracraniana menor do que 20 mmHg e perfusão cerebral maior do que 70 mmHg.
- Ácido tranexâmico pode ser uma opção nas primeiras 72 h, em pacientes que não foram submetidos a correção do aneurisma, a fim de reduzir o risco de ressangramento precoce.
- Durante a internação, deve-se realizar exame neurológico sumário a cada 1 a 4 horas, como também manter aferição contínua dos sinais vitais.

Pacientes em uso de anticoagulação ou agentes antitrombóticos

Os pacientes em uso de anticoagulação devem ter reversão rapidamente. Em pacientes em uso de heparina intravenosa, o sulfato de protamina pode ser administrado em injeção intravenosa a uma dose de 1 mg/100 U de heparina (dose máxima de 50

mg), tendo ajuste com base no tempo decorrido desde a interrupção da infusão de heparina; uma dose semelhante pode ser utilizada em pacientes que recebem heparina de baixo peso molecular (HBPM), mas a reversão pode ser incompleta.

Em pacientes utilizando anticoagulante oral, como a varfarina, com INR alterado, a correção rápida dos níveis de INR é recomendada. Nesse caso, é possível utilizar o plasma fresco congelado (PFC) em dose de 15-20 mL/kg, juntamente com a vitamina K. A administração de vitamina K intravenosa é insuficiente para a reversão nas primeiras horas, mas deve ser administrada em uma dose de 5-10 mg por via intravenosa. O plasma fresco congelado tem um risco de reações alérgicas e infecciosas e, muitas vezes, requer grandes volumes para correção completa do INR, ainda que 17% dos pacientes, após 24 horas, ainda tenham INR > 1,4.

Novas estratégias para corrigir coagulopatias incluem o complexo concentrado de protrombina (CCP) e o complexo concentrado de protrombina ativado. Essa última medicação foi originalmente desenvolvida para o tratamento da deficiência de fator IX (hemofilia B). Os CCPs contêm os fatores II, IX, e X e podem ser administrados rapidamente em um pequeno volume (20-40 mL) com rápida normalização do INR (dentro de minutos) em pacientes utilizando antagonistas de vitamina K.

Atualmente, agentes disponíveis nos Estados Unidos (rivaroxaban e apixaban) têm meia-vida relativamente curta, variando de 5 a 15 horas. Estratégias de reversão do efeito dos novos anticoagulantes são resumidas na Tabela 3. Medicações antiplaquetárias devem ser descontinuadas.

Tratamento cirúrgico do aneurisma

Deve-se realizar a clipagem cirúrgica ou abordagem endovascular do aneurisma o mais precocemente a fim de reduzir o risco de ressangramento.

A abordagem endovascular deve ser considerada para pacientes que possam ser submetidos a ambos os procedimentos, porém a decisão deve ser multidisciplinar e baseada na experiência da equipe neurocirúrgica.

Prevenção do vasoespasmo

O vasoespasmo é uma reação inflamatória na parede dos vasos sanguíneos e desenvolve principalmente entre 3 e 14 dias após a HSA. O melhor preditor de vasoespasmo é a quantidade de sangue visto na TC de crânio inicial. O vasoespasmo angiográfico é mais comum (ocorre em cerca de dois terços dos pacientes) do que o vasoespasmo sintomático (com evidência clínica de isquemia cerebral).

O quadro clínico em geral se relaciona à instalação de déficit neurológico focal, algumas vezes levando a isquemia cerebral verificada por imagem. Cerca de metade dos pacientes com HSA desenvolvem vasoespasmo assintomático e um terço deles, sintomático. Entre 15 e 20% desses pacientes desenvolvem isquemia cerebrovascular ou morrem. Os pacientes com vasoespasmo podem apresentar cefaleia, sinais meníngeos, febre baixa e taquicardia. A presença de sangue nas cisternas libera oxi-hemoglobina, assim como outros mediadores inflamatórios que podem levar a vasoconstrição. A ultrassonografia com Doppler transcraniano idealmente deve ser realizada diariamente ou a cada dois dias para monitorizar o vasoespasmo, o qual é definido como uma velocidade média de fluxo sanguíneo cerebral em mais de 120 cm por segundo em um vaso principal. Ultrassono-

TABELA 3 Reversão de sangramento com novos anticoagulantes

Anticoagulantes	Terapia
Dabigatran	▪ Idaricuzumab ▪ Complexo protrombínico ativado ▪ Agentes antifibrinolíticos (ácido tranexâmico ou épsilon aminocaproico) ▪ Descontinuar anticoagulação ▪ Carvão ativado (se menos de 2 horas de ingestão) ▪ Transfusão de plaquetas se plaquetopenia ▪ Intervenções endoscópicas e outras, se necessário
Rivaroxaban, apixaban, endoxaban e betrixaban	▪ 4F PCC (concentrado de complexo protrombínico de 4 fatores). ▪ Agentes antifibrinolíticos (ácido tranexâmico ou épsilon aminocaproico) ▪ Considerar descontinuação da anticoagulação ▪ Carvão ativado (se menos de 2 horas de ingestão) ▪ Transfusão de plaquetas se plaquetopenia ▪ Intervenções endoscópicas e outras, se necessário

grafia Doppler tem uma sensibilidade que é semelhante à da angiografia cerebral para a detecção de vasoespasmo.

A nimodipina 60 mg VO ou por sonda de 4/4 horas deve ser administrada em todos os pacientes. Embora não reduza vasoespasmo, melhora o prognóstico neurológico, sendo mantida por 14 a 21 dias. Deve-se evitar hipovolemia com reposição volêmica. Antes da ocorrência de vasoespasmo, idealmente se mantém PVC entre 5-8 mmHg.

Em pacientes com vasoespasmos as medidas clínicas incluem:

- Benefício controverso com uso de estatinas.
- Em pacientes já com vasoespasmo pode-se considerar terapia com indução de hipervolemia discreta (PVC entre 12 e 16 mmHg), aumento pressórico discreto (uso de fenilefrina), mas a evidência de benefício é pequena.
- O tratamento definitivo é com angioplastia ou uso intra-arterial de vasodilatadores.

Outras complicações e medidas

Os pacientes podem desenvolver hiponatremia, que pode ser causada por secreção inadequada de hormônio antidiurético (SIADH) ou síndrome perdedora de sal cerebral.

No caso de pacientes com SIADH, deve-se restringir o uso de fluidos; no caso de pacientes com síndrome cerebral perdedora de sal, deve-se realizar reposição volêmica agressiva com fluidos fisiológicos com salina a 0,9% ou salina hipertônica.

O uso de corticosteroides é controverso na literatura. É útil na analgesia e poderia ajudar na prevenção de hidrocefalia tardia, mas ainda faltam estudos controlados para documentar sua eficácia e por esse motivo essas medicações não são recomendadas rotineiramente. Por outro lado, disfunção hipotalâmico-hipofisária é frequente nesses paciente; assim, se hipotensão refratária a volume e vasopressores ocorrer nesses pacientes, o uso de glicocorticoides é indicado.

A hidrocefalia sintomática que é causada por absorção diminuída do líquido cefalorraquidiano pode exigir tratamento com drenagem ventricular externa temporária ou a colocação de um *shunt* permanente.

Os pacientes que estão em coma devem ser acompanhados com eletroencefalografia, uma vez que a frequência das crises não convulsivas pode ser tão alta quanto 20%.

Complicações médicas potencialmente evitáveis após HSA podem aumentar a morbidade, a duração do período de hospitalização e a mortalidade. A grande maioria dos pacientes experimenta uma complicação médica, que pode ser grave em 40% dos casos. As complicações médicas mais comuns incluem edema pulmonar em 23% (etiologia cardiogênica ou neurogênica com a síndrome da angústia respiratória aguda), arritmias cardíacas em 35% e distúrbios eletrolíticos em 28% dos casos.

Deve-se a médio prazo fornecer terapias ocupacionais e de fonoaudiologia, terapia física e realizar reabilitação cognitiva.

Prognóstico em longo prazo

Pacientes sobreviventes de HSA podem ter problemas cronicamente incapacitantes. Mais de 50% dos sobreviventes relatam problemas com memória, humor ou a função neuropsicológica. Estes déficits podem resultar em uma diminuição de papéis sociais, mesmo com a ausência de aparente incapacidade física. Metade a dois terços dos sobreviventes são capazes de retornar ao trabalho, um ano após a HSA. Avaliação psicológica desses pacientes deve ser realizada, assim como programas de reabilitação, se necessário.

Indicações de internação hospitalar, terapia intensiva e seguimento

Todos os pacientes com HSA devem ser internados em UTI. Devido à alta taxa de recorrência e sequelas frequentes, todos os pacientes devem ser seguidos ambulatorialmente.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Bederson JB, Connolly ES Jr., Batjer HH, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. Stroke. 2009;40:994.
2. Connolly ES Jr., Rabinstein AA, Carhuapoma JR, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2012;43:1711.
3. Singer RJ, et al. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Epidemiology, risk factors and pathogenesis. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 11 jun. 2018.
4. Singer R, et al. Treatment of aneurysmal subarachnoid hemorraghe. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA:

UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 11 jun. 2018.

5. Singer RJ, et al. Clinical manifestations and diagnosis of aneurysmal subarachnoid hemorraghe. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 11 jun. 2018.

6. Solomon CG, Lawton MT, Vates GE. Subarachnoid hemorrhage. N Engl J Med. 2017;377:257-66.

7. Suarez JI, Tarr RW, Selman WR. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. N Engl J Med. 2006 Jan 26;354(4):387-96, commentary can be found in N Engl J Med. 2006 Apr 20;354(16):1755.

68

Hemorragias intracranianas parenquimatosas

Rodrigo Antonio Brandão Neto

Pontos importantes

- A hemorragia intracraniana parenquimatosa (HIP) é uma forma de sangramento intracraniano não traumático, na qual o sangramento ocorre dentro do parênquima cerebral.
- A HIP é uma emergência médica e representa de 10 a 15% de todos os acidentes vasculares cerebrais (AVC), afetando cerca de 65.000 pessoas/ano nos Estados Unidos.
- Os fatores de risco incluem hipetensão arterial sistêmica (HAS), idade > 55 anos, uso excessivo de álcool, colesterol total < 160 mg/dL e angiopatia amiloide cerebral.
- Em pacientes com rebaixamento do nível de consciência, a presença de vômitos, pressão arterial sistólica (PAS) > 220 mmHg, cefaleia grave, coma ou diminuição do nível de consciência, bem como a progressão dos sintomas ao longo de minutos ou horas sugerem o diagnóstico de HIP.
- Escores como o ICH devem ser usados para avaliar esses pacientes.
- A neuroimagem é mandatória, com tomografia de crânio (TC) e ressonância magnética (RM) sendo opções razoáveis. A TC é muito sensível e é considerada exame de escolha.
- Os pacientes com grave coagulopatia ou trombocitopenia grave devem receber terapia com fator apropriado de substituição ou transfusão de plaquetas.
- Os pacientes com HIP cujo INR é elevado por causa do uso de antagonista de vitamina K devem ter esse uso descontinuado, receber terapia para substituir fatores dependentes de vitamina K e corrigir o INR, bem como receber vitamina K endovenosa.
- Em pacientes com HIP com pressão arterial sistólica (PAS) entre 150 e 220 mmHg e sem contraindicação para tratamento pressórico, a diminuição para níveis de PAS de 140 mmHg é segura e desejável.
- Os pacientes com hemorragia cerebelar que apresentam deterioração neurológica ou que têm compressão do tronco cerebral e/ou hidrocefalia por obstrução ventricular devem ser submetidos à remoção cirúrgica da hemorragia assim que for possível.
- Em pacientes com escore de Glasgow menor que 9 e hematoma maior que 60 mL, a mortalidade é maior que 90%.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

Os acidentes vasculares cerebrais hemorrágicos (AVCh) não traumáticos podem ser divididos em:

A. Hemorragias intraparenquimatosas (HIP): sangramento não traumático do parênquima cerebral.
B. Hemorragia subaracnóidea (HSA): hemorragia que ocorre no espaço entre as membranas pia-máter e aracnoide.

Causas não traumáticas de HSA incluem aneurismas cerebrais, malformações arteriovenosas, tumores, angiopatia amiloide cerebral e vasculopatias (como vasculite).

Abordaremos neste capítulo os pacientes com hemorragias ou hematomas intraparenquimatosos espontâneos, ou seja, não associados a trauma.

A HIP é uma emergência médica e representa de 10 a 15% de todos os AVC, afetando cerca de 65.000 pessoas/ano nos Estados Unidos. O diagnóstico rápido é crucial, porque a deterioração precoce é comum nas primeiras horas após o início do quadro. Mais de 20% dos pacientes apresentam uma diminuição na escala de coma de Glasgow (ECG) de 2 ou mais pontos entre a avaliação pré-hospitalar de emergência e a avaliação inicial no departamento de emergência (DE). Além disso, outros 15% a 23% dos pacientes continuam a apre-

sentar deterioração dentro das primeiras horas após a chegada no hospital.

ETIOLOGIA, FATORES DE RISCO E FISIOPATOLOGIA

As duas maiores causas de HIP são a arteriopatia por hipertensão arterial e a angiopatia amiloide. A arteriopatia hipertensiva causa alterações degenerativas em pequenas artérias penetrantes, e a maior parte dessas hemorragias ocorre em regiões profundas do cérebro. A angiopatia amiloide, por sua vez, ocorre pelo acúmulo de proteínas amiloides na parede das artérias, tornando-as mais suscetíveis à ruptura. Hemorragias causadas pela angiopatia amiloide são tipicamente lobares (perto do córtex) e múltiplas, e ocorrem em pacientes com mais de 55 anos de idade.

O principal fator de risco para a HIP é a HAS. Medicações antiagregantes plaquetárias e anticoagulantes também aumentam o risco de HIP espontânea. Os principais fatores de risco para HIP são relacionados na Tabela 1.

As localizações de maior ocorrência das HIPs são:

- Lobos cerebrais.
- Gânglios da base.
- Tálamo.
- Tronco cerebral (principalmente em ponte).
- Cerebelo.

Inicialmente, acreditava-se que a HIP era um evento monofásico rapidamente interrompido pela formação de coágulos, sendo tamponado pelas regiões adjacentes; porém, estudos com tomografia computadorizada (TC) demonstraram que, em uma hora, 26% dos hematomas apresentam expansão, e em 45 a 50% dos casos, ocorre reexpansão. Essa expansão pode se dar devido a sangramento contínuo ou ruptura mecânica de vasos adjacentes.

TABELA 1 Fatores de risco para hemorragia intracerebral parenquimatosa

▪ Hipertensão arterial sistêmica
▪ Idade > 55 anos
▪ Uso excessivo de álcool
▪ Colesterol total < 160 mg/dL
▪ Angiopatia amiloide cerebral
▪ Tabagismo
▪ Uso de cocaína
▪ Sexo feminino
▪ Doença do tecido conectivo subjacente

A alta taxa de deterioração neurológica precoce após HIP está relacionada, em parte, com esse sangramento ativo, que pode prosseguir por horas após o início dos sintomas. A expansão do hematoma tende a ocorrer precocemente, aumentando o risco de desfecho funcional ruim e morte.

A angiografia por TC e a TC com contraste podem identificar indivíduos com alto risco de expansão com base na presença de contraste dentro do hematoma. Pontos de contraste numerosos sugerem maior risco de expansão. Pacientes inicialmente alertas podem, em até 25% dos casos, apresentar deterioração do nível de consciência durante a evolução, que ocorre sobretudo por expansão do hematoma.

É interessante notar que o risco de expansão é maior em pacientes que apresentaram sangramento secundário à anticoagulação. Um estudo demonstrou expansão em 54% dos indivíduos com hemorragia associada com anticoagulação contra 16% de casos com hemorragia espontânea. Por outro lado, o tempo para a expansão da hemorragia foi menor nos pacientes com hemorragia espontânea.

São fatores de mau prognóstico em relação à possibilidade de deterioração neurológica:

- Pontuação baixa no escore de coma de Glasgow.
- Grandes hematomas.
- Sangue no ventrículo.

De acordo com estudos, a mortalidade foi maior que 90% em pacientes com escore de Glasgow menor que 9 e hematoma maior que 60 mL.

Uma outra possível causa de HIP é a ruptura de um aneurisma intracraniano (em caso de HSA), que pode ser espontânea, precipitada por esforço ou secundária à hipertensão. Cerca de 1 a 2% da população adulta apresenta um aneurisma intracraniano intacto, porém, em cerca de 1% desses indivíduos, pode ocorrer a ruptura do aneurisma. Assim, é necessário selecionar cautelosamente os pacientes para obliteração profilática do aneurisma. Malformações arteriovenosas são muitas vezes congênitas e podem se tornar sintomáticas com o passar do tempo. O diagnóstico precoce de anomalias vasculares subjacentes pode ajudar tanto no manejo clínico quanto na avaliação de prognóstico em pacientes com HIP.

A HIP pode estar relacionada com o uso de medicações, sobretudo os fibrinolíticos e anticoagulantes. A utilização de agentes antiagregantes plaquetários está associada à taxa de sangramento menor em comparação com a varfarina. Os pacientes que recebem anticoagulantes orais constituem de 12 a 20% dos indivíduos com HIP. Os novos anticoagulantes, como rivaroxaban e apixaban, parecem estar associados a um menor risco de HIP do que os antagonistas da vitamina K.

Uma causa possível de sangramento cerebral espontâneo são as hepatopatias e coagulopatias, condições que levam ao dano hepático grave e podem causar coagulopatia. Os pacientes hepatopatas graves podem cursar com INR elevado, mas não devem ser considerados anticoagulados, pois ainda assim podem evoluir eventualmente com hemorragia intracraniana. A prevenção da HIP nesses pacientes é dificultada pela dificuldade em se padronizar exames de anticoagulação para essa população.

A avaliação prognóstica dos pacientes com HIP pode ser realizada com diferentes instrumentos. A escala do Instituto Nacional de Saúde Americano, o *NIH Stroke Scale* (NIHSS), comumente utilizada para AVC isquêmico, também pode ser útil na HIP. No entanto, os pacientes com HIP mais frequentemente têm rebaixamento do nível de consciência na apresentação inicial, e isso pode diminuir a utilidade do NIHSS.

A escala mais utilizada e validada externamente é a ICH (*Intracerebral Hemorrhage*) *Score*. O escore utiliza as seguintes variáveis (Tabela 2):

- Escala de Glasgow: 3 a 4 (2 pontos); 5 a 12 (1 ponto); 13 a 15 (0).
- Volume do hematoma ≥ 30 cm^3 (1), < 30 cm^3 (0).
- Extensão intraventricular da hemorragia presente (1); ausente (0).
- Origem infratentorial (1 ponto).
- Idade > 80 anos (1 ponto).

TABELA 2 Escala ICH (*Intracerebral Hemorrhage*)

Escore	Mortalidade em 30 dias (%)
1	13
2	26
3	72
4	97
5	100

ACHADOS CLÍNICOS

A apresentação clássica da HIP se dá com o aparecimento repentino de cefaleia e vômitos com déficits neurológicos focais com progressão em minutos. A cefaleia, entretanto, é menos frequente do que em pacientes com hemorragia subaracnóidea, com cefaleia e vômitos ocorrendo em cerca de 50% dos pacientes. Convulsões são descritas em 4 a 29% dos pacientes, usualmente nos primeiros dias de apresentação (principalmente em hemorragias lobares).

As manifestações neurológicas são dependentes do local do HIP. As localizações mais frequentes são:

- Putâmen (35%).
- Subcorticais (30%).
- Cerebelo (16%).
- Tálamo (15%).
- Ponte (5-12%).

Em pacientes com rebaixamento do nível de consciência, a presença de vômitos, pressão arterial sistólica (PAS) > 220 mmHg, cefaleia grave, coma ou diminuição do nível de consciência, bem como a progressão dos sintomas ao longo de minutos ou horas, sugerem o diagnóstico de HIP.

O rebaixamento de nível de consciência ao chegar no DE é um sinal de prognóstico ruim, mas pacientes inicialmente alertas podem, em 25% dos casos, apresentar deterioração do nível de consciência durante a evolução, que ocorre principalmente por expansão do hematoma.

Um exame físico inicial estruturado, como o proposto pela escala NIHSS para AVC isquêmico, pode ser concluído em minutos e fornece uma quantificação que permite a comunicação fácil da gravidade do evento para outros cuidadores. Outra opção é utilizar a escala de coma de Glasgow. A realização de um exame físico geral avaliando pupilas, coração, pulmões, abdome e extremidades é necessária, com exame neurológico focalizado sumário. Os pacientes podem apresentar deterioração neurológica, assim, é importante determinar a avaliação inicial do paciente e comparar com a sua evolução posterior.

EXAMES COMPLEMENTARES

Os pacientes devem ser submetidos a exames laboratoriais que incluem função renal, eletrólitos, hemograma, coagulograma e glicemia, além de eletrocardiograma, que deve ser realizado em todos os pacientes.

Outros exames recomendados incluem:

- Troponina (auxilia na determinação do prognóstico).
- Exame toxicológico (detecta abuso de cocaína e outras drogas simpaticomiméticas).
- Exame de urina e urocultura, bem como teste de gravidez para mulheres em idade fértil.

Exames de neuroimagem são obrigatórios em todos os pacientes, podendo ser realizadas a tomografia computadorizada (TC) de crânio sem contraste ou ressonância magnética (RM) de crânio.

A TC é muito sensível para a identificação de hemorragia aguda e é considerada o "padrão-ouro". A TC de crânio é usualmente o exame de escolha devido à sua rapidez e praticidade (a Figura 1 mostra uma TC de crânio de paciente com HIP).

O atendimento pré-hospitalar deve notificar o DE quando da chegada iminente de um potencial paciente com AVC para que os fluxos sejam devidamente preparados. Esse aviso prévio reduz de forma significativa o tempo para realizar a tomografia computadorizada (TC) no DE. A TC no transporte é realizada em alguns serviços, principalmente no exterior, e melhora o cuidado.

Quando o quadro clínico é muito sugestivo de HIP secundária à hipertensão arterial, ou seja, a localização é típica e o paciente apresenta pico hipertensivo à admissão, em geral nenhum outro exame é necessário para que sua etiologia seja estabelecida. Do contrário, deve-se realizar uma angiografia digital ou, em casos selecionados, a angiografia por ressonância magnética, visando pesquisar causas mais raras de HIP, como malformações arteriovenosas.

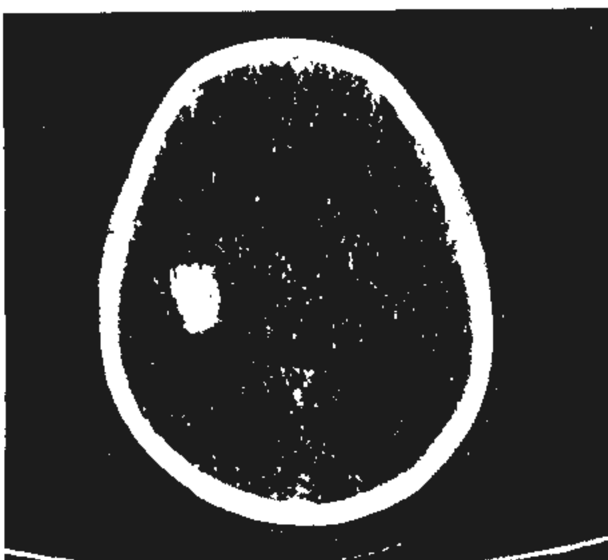


FIGURA 1 Paciente de 53 anos de idade com déficit de força em hemicorpo esquerdo. A imagem mostra hematoma em região de cápsula à direita.

A angiorressonância magnética, a angiorressonância magnética venosa e a angiotomografia ou angiotomografia venosa podem identificar causas específicas de hemorragia, incluindo malformações arteriovenosas, tumores, síndrome Moya-Moya e trombose venosa cerebral. A angiotomografia tem sido mais estudada que a angiorressonância, e é bastante sensível e específica para a detecção de anormalidades vasculares. A realização de angiografia cerebral poderá ser considerada se a suspeita clínica de anormalidade vascular for alta ou se estudos não invasivos forem sugestivos de uma lesão.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A HIP deve ser considerada em todos os pacientes com alteração do nível de consciência de rápida instalação ou pacientes com cefaleia intensa de instalação rápida, principalmente se associada a um déficit neurológico associado. Neoplasias intracranianas podem cursar com cefaleia e déficit neurológico associado, mas a sua instalação costuma ser mais gradual e lenta. Outro diagnóstico diferencial que deve ser lembrado são os êmbolos sépticos que podem levar a aneurismas micóticos e sepse. Tais aneurismas tendem a ser mais distais que os aneurismas cerebrais espontâneos ou aqueles causados por meningite.

TRATAMENTO

Os pacientes com suspeita de HIP devem prontamente realizar um exame de neuroimagem e ser monitorizados. Os pacientes com coagulopatia ou plaquetopenia grave devem receber rapidamente terapia com fator apropriado de substituição ou transfusão de plaquetas, respectivamente.

Em caso de HIP em pacientes que estavam recebendo heparina intravenosa, o sulfato de protamina pode ser administrado em injeção intravenosa a uma dose de 1 mg/100 U de heparina (dose máxima de 50 mg), tendo ajuste com base no tempo decorrido desde a interrupção da infusão de heparina; a dose de 1 mg de protamina para cada 1 mg de enoxaparina pode ser utilizada em pacientes que recebem heparina de baixo peso molecular (HBPM), mas a reversão é incompleta.

Os pacientes com HIP, cujo INR é elevado por causa do uso de antagonista de vitamina K, devem

ter esse uso descontinuado, receber terapia para substituir fatores dependentes de vitamina K e corrigir o INR, bem como receber vitamina K endovenosa.

Em portadores de HIP com INR alterado, a correção rápida dos níveis de INR é recomendada. Nesse caso, é possível utilizar o plasma fresco congelado (PFC) em dose de 15-20 mL/kg, juntamente com a vitamina K. A administração de vitamina K intravenosa é insuficiente para a reversão nas primeiras horas, mas deve fazer parte de todas as estratégias agudas de reversão de anticoagulação por antagonistas de vitamina K, em uma dose de 5-10 mg, em geral administrada lentamente por via intravenosa. O início da ação começa em 2 horas e dura, no máximo, 24 horas se a função hepática é normal. O plasma fresco congelado tem um risco de reações alérgicas e infecciosas e, muitas vezes, requer grandes volumes para correção completa do INR, ainda que 17% dos pacientes, após 24 horas, tenham INR > 1,4.

Novas estratégias para corrigir coagulopatias incluem o complexo concentrado de protrombina (CCP) e o complexo concentrado de protrombina ativado. Essa última medicação foi originalmente desenvolvida para o tratamento da deficiência de fator IX (hemofilia B). Os CCPs contêm os fatores II, IX, e X e podem ser administrados rapidamente em um pequeno volume (20-40 mL) com rápida normalização do INR (dentro de minutos) em pacientes utilizando antagonistas de vitamina K.

Embora os estudos tenham mostrado correção mais rápida do INR com vitamina K e CCP do que com vitamina K e plasma fresco congelado, nenhum estudo demonstrou claramente uma melhora nos desfechos clínicos do paciente. Além disso, o alvo de INR específico em relação a antagonistas de vitamina K para correção na HIP não é claro, com alvos recomendados que variam de < 1,3 a < 1,5, dependendo do autor.

Não existem estudos randomizados de agentes para reversão para anticoagulantes mais recentes porque esses agentes só estão disponíveis por alguns anos, sendo a experiência com a reversão limitada. Atualmente, agentes disponíveis nos Estados Unidos (rivaroxaban e apixaban) têm meia-vida relativamente curta, variando de 5 a 15 horas. Estratégias potenciais de reversão usando CCP, ou fator V recombinante, podem ser consideradas. O plasma fresco congelado é útil nessas situações, mas a vitamina K não é recomendada. O carvão ativado pode ser usado se a dose mais recente de dabigatrana, apixaban ou rivaroxaban foi usada bá poucas horas. A hemodiálise é uma opção para o dabigatrana, mas nem para rivaroxaban ou apixaban, já que esses são fortemente ligados a proteínas.

O uso de agentes antiplaquetários não foi associado com a expansão do hematoma ou com resultado clínico desfavorável na maioria dos estudos, embora possam causar expansão do hematoma. A monitorização da função plaquetária pode ser útil para avaliar a exposição antiplaquetária e ajudar a tomar decisões em relação a intervenções hemostáticas nesses pacientes.

De qualquer forma, os antiagregantes plaquetários devem ser descontinuados na fase aguda da HIP. Em relação à transfusão plaquetária, não existe ainda evidência clara de benefício, de forma que não pode ser recomendada de rotina. O acetato de desmopressina (DDAVP) reverte o efeito do AAS e melhora a atividade plaquetária em outras condições, mas não foi formalmente estudada em doentes com HIP. A Tabela 3 sumariza as medidas a serem tomadas em pacientes com uso de novos anticoagulantes.

TABELA 3 Reversão de sangramento com novos anticoagulantes

Anticoagulantes	Terapia
Dabigatran (inibidor direto da heparina)	▪ Idaricuzumab ▪ Complexo protrombínico ativado ▪ Agentes antifibrinolíticos (ácido transnexâmico ou épsilon aminocaproico) ▪ Descontinuar anticoagulação ▪ Carvão ativado (se menos de 2 horas de ingestão) ▪ Transfusão de plaquetas se houver plaquetopenia ▪ Intervenções endoscópicas e outras, se necessário
Rivaroxaban, apixaban, endoxaban e betrixaban (inibidores do fator Xa)	▪ 4F PCC (concentrado de complexo protrombínico de 4 fatores). ▪ Agentes antifibrinolíticos (ácido transnexâmico ou épsilon aminocaproico) ▪ Considerar descontinuação da anticoagulação ▪ Carvão ativado (se menos de 2 horas de ingestão) ▪ Transfusão de plaquetas se houver plaquetopenia ▪ Intervenções endoscópicas e outras, se necessário

A HIP pode ocorrer após trombólise e está associada a prognóstico ruim; não existem protocolos de tratamento padronizados. O plasma fresco congelado é indicado, e o crioprecipitado costuma ser reservado para pacientes cursando com hipofibrinogenemia.

A hipertensão grave está associada ao crescimento do hematoma após a TC de diagnóstico e piores resultados. Isso implica que o aumento da PA pode causar maior extravasamento de sangue para o cérebro. A redução da PA pode reduzir o crescimento do hematoma, mas poderia aumentar áreas de isquemia da lesão.

Os níveis pressóricos são, com frequência, elevados na fase aguda da HIP devido a uma variedade de fatores, incluindo estresse, dor e aumento da PIC, entre outros. Estudos observacionais não mostraram nenhuma penumbra isquêmica significante no HIP, ao contrário do AVC isquêmico, de modo que não ocorreu diminuição da pressão de perfusão sanguínea cerebral na região peri-hematoma relacionada com redução intensiva da PA para um alvo de PAS < 140 mmHg dentro de algumas horas da HIP.

O maior estudo clínico randomizado avaliando a redução intensiva da PA nesses pacientes foi o Interact2, que avaliou 2.839 pacientes com PAS entre 150 e 220 mmHg até 6 horas após HIP. O grupo de tratamento intensivo tinha um alvo de PAS < 140 mmHg dentro de 1 hora de randomização e por um período de 7 dias, comparado ao tratamento-padrão (PAS < 180 mmHg); houve um desfecho primário de morte ou deficiência grave funcional no limite da significância estatística. Embora o Interact2 tenha demonstrado consistência do efeito do tratamento em vários subgrupos, não houve efeito significativo no crescimento do hematoma.

As evidências atuais indicam que a redução intensiva precoce da PA é segura e viável, e os pacientes sobreviventes mostram melhora discreta da recuperação funcional. Desta forma, em pacientes com HIP com PAS entre 150 e 220 mmHg e sem contraindicação para tratamento pressórico, a diminuição para níveis de PAS de 140 mmHg é segura e desejável. Em indivíduos com HIP e PAS > 220 mmHg, pode ser razoável considerar a redução agressiva de PA com uma infusão intravenosa contínua de nitroprussiato e monitoramento de PA frequente.

Todos os pacientes com HIP devem ser transferidos assim que possível para uma unidade de terapia intensiva (UTI) ou uma unidade específica de cuidado de acidentes vasculares cerebrais. O atendimento desses pacientes em uma unidade neurointensiva foi associado, em diversos estudos, a uma menor mortalidade, sendo, portanto, recomendado. Verificações frequentes de sinais vitais, avaliação neurológica e monitorização cardiorrespiratória contínua, incluindo um manguito de PA automatizado, eletrocardiograma com telemetria e oximetria de pulso devem ser parte do tratamento-padrão. A monitorização de pressão intra-arterial contínua deve ser considerada em pacientes que recebem medicamentos vasoativos endovenosos.

A glicemia aumentada é associada com o aumento do risco de mortalidade e pior prognóstico em pacientes com HIP, independentemente da presença de diabetes melito. Um estudo randomizado mostrou melhores resultados com controle rígido da glicemia (variação de 80-110 mg/dL). No entanto, estudos mais recentes têm demonstrado um aumento da incidência de eventos hipoglicêmicos sistêmicos e cerebrais e até mesmo um aumento do risco de mortalidade.

Atualmente, a gestão otimizada de hiperglicemia na HIP e o nível de glicemia-alvo ainda precisam ser esclarecidos. A hipoglicemia deve ser evitada, bem como os níveis glicêmicos devem ser vigiados, evitando-se hiperglicemia e hipoglicemia (valores entre 70-180 mg/dL).

A febre é comum após HIP, sobretudo em indivíduos com hemorragia intraventricular. Modelos experimentais sugerem que a febre poderia piorar o prognóstico desses pacientes. Embora esses dados forneçam uma base racional para o tratamento de febre em pacientes com HIP, a manutenção de normotermia é de benefício duvidoso.

A frequência das crises convulsivas precoces (dentro de 1 semana) após a HIP pode ser de 10 a 15%, a maioria ocorrendo em caso de hemorragia com envolvimento cortical. O eletroencefalograma (EEG) contínuo revela convulsões subclínicas em 28 a 31% dos pacientes com HIP grave. Em indivíduos com nível de consciência diminuído ou em ventilação mecânica invasiva, a monitorização com EEG contínuo é recomendada.

O impacto clínico das convulsões subclínicas detectadas em EEG não é claro; a maioria dos estudos sugere que os medicamentos anticonvulsivantes profiláticos estão associados ao aumento de mortalidade e disabilidade, não sendo recomendados de rotina. Em pacientes com convulsões clíni-

cas ou alterações em eletroencefalograma compatíveis deve-se iniciar anticonvulsivantes.

Recomenda-se a colocação de um monitor de pressão intracraniana (PIC) em pacientes com uma pontuação na escala de coma de Glasgow de 3 a 8, sinais de herniação transtentorial e hidrocefalia. Em pacientes em que se monitoriza a PIC, é recomendada a manutenção de PIC < 20 mmHg e uma pressão de perfusão cerebral de 50-70 mmHg, dependendo do estado de autorregulação cerebral.

Em indivíduos com hipertensão intracraniana (HIC), as medidas recomendadas incluem a elevação da cabeceira do leito a 30°, o uso de sedação leve, manitol ou salina hipertônica sem elevações agudas da PIC. Na obstrução causada por hidrocefalia, a drenagem liquórica deve ser considerada. A drenagem do hematoma e a craniotomia descompressiva são opções de tratamento. Os corticosteroides não devem ser utilizados, pois não são eficazes em HIC e aumentam as complicações.

A hemorragia intraventricular pode ocorrer em até 40% dos indivíduos com HIP e é um fator independente associado a pior prognóstico com aumento da mortalidade em 20 a 51% dos casos. A hemorragia intraventricular é, normalmente, associada com hemorragias por hipertensão envolvendo os gânglios basais e o tálamo. A remoção dos coágulos por cateter pode ser lenta; assim, recentemente, há interesse na utilização de agentes trombolíticos como adjuvantes. O estudo Clear-IVH mostrou melhora significativa com administração intraventricular de ativador de plasmogênio tissular recombinante (rtPA), com uma taxa relativamente baixa de complicações. Apesar disso, a segurança desse tratamento é incerta, não sendo recomendado.

Os pacientes com HIP têm risco aumentado de complicações clínicas como pneumonias, e a disfagia é um dos fatores de risco para esta complicação. Assim, é recomendada avaliação para disfagia antes de iniciar ingestão oral.

O papel do tratamento cirúrgico para a maioria dos pacientes com HIP permanece controverso. Estudos clínicos randomizados que comparam a cirurgia com manejo conservador não demonstraram benefícios claros da intervenção cirúrgica. Estudos sugerem que hemorragias lobares de 10-100 mm^3 a 1 cm da superfície cortical podem beneficiar-se de uma cirurgia e que pacientes com hemorragia cerebelar com deterioração neurológica importante ou hemorragias cerebelares > 3 cm de diâmetro também podem se beneficiar da intervenção ou quando a hemorragia cerebelar está associada à compressão do tronco cerebral ou hidrocefalia. Desta forma, os pacientes com hemorragia cerebelar que apresentam deterioração neurológica ou que têm compressão do tronco cerebral e/ou hidrocefalia por obstrução ventricular devem ser submetidos à remoção cirúrgica do hematoma assim que possível. O momento da cirurgia permanece controverso, podendo variar de 4-96 horas após o aparecimento dos sintomas.

Os pacientes com HIP que desenvolvem agudamente TVP ou embolia pulmonar (EP) podem ser considerados para a anticoagulação sistêmica total ou a colocação de um filtro de veia cava inferior (VCI). Diretrizes gerais para a utilização de filtro de veia cava no cenário da TVP aguda sugerem um curso convencional da terapia anticoagulante se o risco de hemorragia se resolver.

No que diz respeito à profilaxia de tromboses, além da compressão pneumática, caso seja documentada a cessação de sangramento, baixa dose subcutânea de HBPM ou heparina não fracionada pode ser considerada para prevenção de tromboembolismo venoso em pacientes com falta de mobilidade após 1 a 4 dias do evento. Minidoses de heparina (5.000 unidades por via subcutânea, 2-3 x/dia) e HBPM são seguras para a profilaxia após hemorragia cerebral alguns dias após o início dos sintomas.

PROFILAXIA DA RECORRÊNCIA E REABILITAÇÃO

Os pacientes com HIP têm um alto risco de recorrência e de outras complicações vasculares, com recorrência de 1 a 5%/ano. Fatores de risco para recorrência incluem hipertensão, idade avançada e localização inicial da hemorragia. Uma história de AVC isquêmico tipo "lacunar" também pode ser um preditor de recorrência.

O controle pressórico e a interrupção do uso de agentes antitrombóticos podem diminuir a recorrência. Um estudo mostrou diminuição do risco de recorrência com o uso de perindopril e indapamida, com o menor risco em pacientes que conseguiram os menores níveis pressóricos. O uso de alvo de PAS < 130 mmHg reduziu de forma significativa o risco de recorrência da HIP, o que sugere que os pacientes devem ter alvo de PAS < 130 mmHg e de pressão arterial diastólica (PAD) 80 mmHg na

presença de diabetes melito, insuficiência cardíaca ou doença renal crônica.

O consumo frequente de álcool (> 2 doses/dia) e o uso de drogas ilícitas devem ser evitados em indivíduos com histórico de HIP. O tabagismo também está associado ao aumento do risco e deve ser interrompido.

Um pequeno estudo observacional demonstrou que a utilização de terapia com antiagregantes plaquetários foi comum após HIP e pareceu não estar associada a um aumento no risco de recorrência em 127 sobreviventes de hemorragia lobar.

Existem evidências de que a recuperação funcional do paciente com HIP é melhor que a recuperação após o AVC isquêmico, pois a área envolvida costuma ser muito menor. Em geral, a recuperação é mais rápida nas primeiras semanas, mas pode continuar por muitos meses após o evento, e cerca de 50% dos sobreviventes ficam dependentes de outras pessoas para as atividades diárias.

Um regime de atendimento multidisciplinar bem organizado (unidade de AVC) leva ao aumento de sobrevida, recuperação e retorno à casa, em comparação com cuidados convencionais. O prognóstico desses pacientes é extremamente variável, de modo que decisões em relação a prognóstico e tratamento paliativo devem esperar a evolução do quadro dos pacientes.

INDICAÇÕES DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR, TERAPIA INTENSIVA E SEGUIMENTO

Todos os pacientes com HIP devem ser internados em UTI. O seguimento é necessário, bem como a modificações de fatores de risco para recorrência.

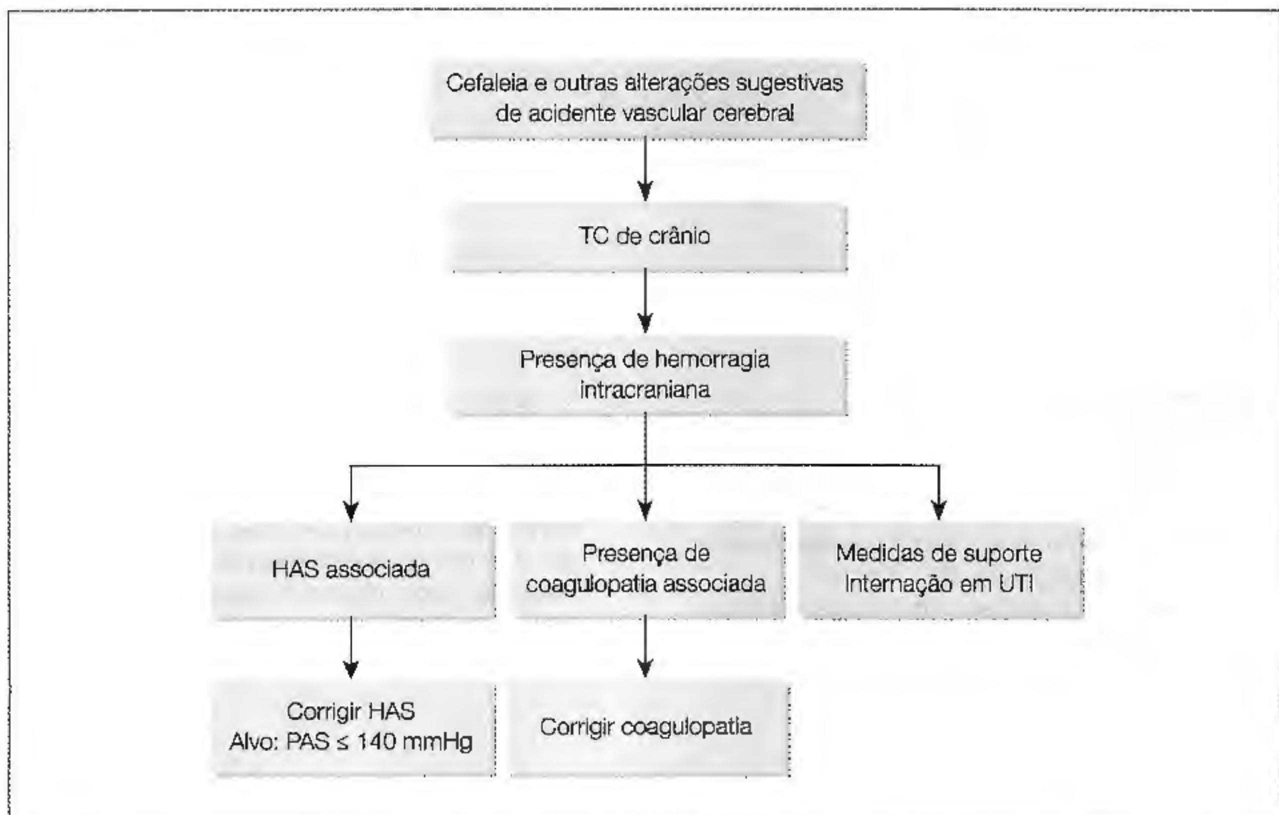


FIGURA 2 HAS: hipertensão arterial sistêmica; PAS: pressão arterial sistêmica; TC: tomografia computadorizada; UTI: unidade de terapia intensiva.

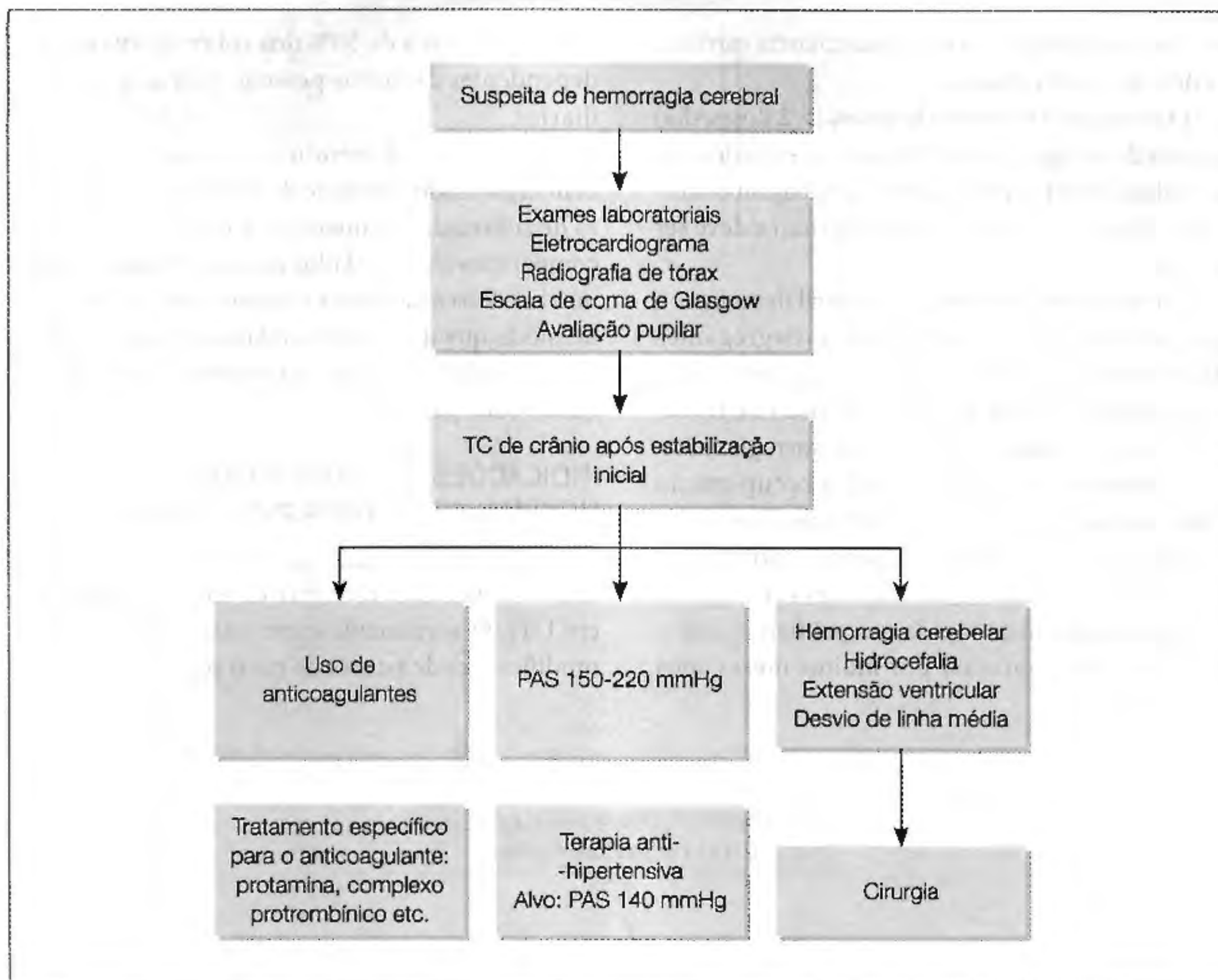


FIGURA 3 PAS: pressão arterial sistêmica; TC: tomografia computadorizada.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Connolly ES Jr., Rabinstein AA, Carhuapoma JR, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2012;43:1711.
2. Hempfill JC, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorraghe. Stroke. 2015;46:000-000. DOI: 10.1161/STR.0000000000000069.
3. Morgenstern LB, Hemphill JC 3rd, Anderson C, Becker K, Broderick JP, Connolly ES Jr., et al.; on behalf of the American Heart Association Stroke Council and Council on Cardiovascular Nursing. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2010;41:2108-29.

69

Infecções do sistema nervoso central

Bruno Fukelmann Guedes
Rodrigo Antonio Brandão Neto

Pontos importantes

- Pacientes com meningite podem apresentar quadro de síndrome inflamatória, de irritação meníngea ou de hipertensão intracraniana.
- A punção liquórica pode ser feita sem maiores riscos na suspeita de meningite, exceto em poucas condições específicas, como manifestações focais, imunossupressão e rebaixamento significativo de nível de consciência.
- A ressonância nuclear e o teste de reação em cadeia da polimerase (PCR) para herpes-vírus no líquor são exames importantes para o diagnóstico da meningoencefalite herpética.
- O tratamento da maioria das meningites virais é sintomático.
- A meningite bacteriana e a meningoencefalite herpética são emergências médicas, e o tratamento deve ser iniciado assim que o diagnóstico for suspeitado, antes mesmo da punção lombar.
- O uso de dexametasona é associado com melhora de prognóstico na meningite bacteriana, mas é controverso, apesar de recomendado, na meningite tuberculosa.
- O tratamento da tuberculose de sistema nervoso central é realizado com esquema RIPE. O tempo mínimo de tratamento é de 9 meses.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

As meningites e as encefalites são infecções do sistema nervoso central (SNC) com grande potencial de gravidade. O diagnóstico dessas condições precisa ser realizado rapidamente, e a investigação etiológica e o tratamento devem ocorrer simultaneamente. As infecções do SNC podem ser divididas em:

Meningites

As meninges compreendem a dura-máter, a pia-máter e a aracnoide, sendo definidas como processos inflamatórios que acometem essas membranas e o espaço subaracnóideo, que contém o líquido cefalorraquidiano (LCR).

A incidência de meningite bacteriana é extremamente variável, sendo de 1 a 2 casos a cada 100.000 pessoas/ano no Reino Unido e de até 1.000 casos a cada 100.000 pessoas/ano em alguns locais da África. A letalidade, mesmo em países desenvolvidos, chega a 15%. Em 2013, ocorreram cerca de 18.700 casos de meningite no Brasil, com letalidade entre 9 e 10%, mas ultrapassando 20% no que diz respeito à meningite meningocócica.

Encefalites

Encefalites são processos inflamatórios que envolvem o parênquima encefálico. Os pacientes podem apresentar crise convulsiva, alteração cognitivo-comportamental, como agitação ou psicose, e rebaixamento de nível de consciência ou sinais focais, como afasia ou hemiparesia.

Meningoencefalites

No caso das meningoencefalites, os pacientes apresentam sinais e sintomas de meningite e de encefalite, frequentemente sobrepostos.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

Meningites

As meningites podem ser classificadas de diferentes maneiras: 1. inflamatórias ou infecciosas; 2. de acor-

do com o agente causador: bacterianas, virais, fúngicas, parasitárias; 3. de acordo com o tempo de evolução: agudas, subagudas e crônicas; ou 4. de acordo com o grupo etário acometido.

A infecção meníngea pode se iniciar por via hematogênica ou por contiguidade de um processo infeccioso de estruturas cranianas, como ouvidos, garganta, seios da face ou ossos cranianos.

As meningites bacterianas nos Estados Unidos são mais frequentemente causadas pelo *Streptococcus pneumoniae* (58,0%), *Streptococcus* do grupo B (18,1%), *Neisseria meningitidis* (13,9%), *Haemophilus influenzae* (6,7%) e *Listeria monocytogenes* (3,4%). *Escherichia coli* na população neonatal e *Mycobacterium tuberculosis* em pacientes imunocomprometidos também são agentes etiológicos importantes.

Na disseminação hematogênica, as bactérias colonizam as vias aéreas superiores, invadem a corrente sanguínea e gradualmente chegam ao espaço subaracnóideo. Os componentes subcapsulares do *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *N. meningitidis* induzem uma cascata inflamatória, e as citocinas liberadas no processo levam a edema celular e à inflamação do cérebro e das meninges. A permeabilidade da barreira hematoencefálica aumenta, levando a edema vasogênico, e a drenagem do líquido cefalorraquidiano pode ser prejudicada, levando à hidrocefalia e a edema intersticial. O rompimento da homeostase da membrana celular, por sua vez, causa edema citotóxico. Como o cérebro e as meninges se encontram em um crânio de volume fixo, pode haver aumento da pressão intracraniana e diminuição da pressão de perfusão cerebral, o que pode causar isquemia e trombose. Além disso, os neurônios são diretamente lesados pelos radicais do processo inflamatório.

Na disseminação contígua direta, os microrganismos obtêm entrada no líquido cerebroespinal a partir de infecções adjacentes, como sinusite, abscesso cerebral ou otite média. Também podem entrar diretamente por lesões traumáticas penetrantes, através de defeitos congênitos ou durante procedimentos neurocirúrgicos. A Tabela 1 sumariza as etiologias das meningites infecciosas.

TABELA 1 Etiologias das meningites infecciosas

Infecções virais	Bactérias
▪ Enterovírus ▪ Arbovírus ▪ Herpes-vírus ▪ Vírus da coriomeningite linfocítica ▪ HIV ▪ *Cladophialophora*	▪ *Haemophilus influenzae* ▪ *Neisseria meningitidis* ▪ *Streptococcus pneumoniae* ▪ *Listeria monocytogenes* ▪ *Escherichia coli* ▪ *Streptococcus agalactiae* ▪ *Propionibacterium acnes* ▪ *Staphylococcus aureus* ▪ *Staphylococcus epidermidis* ▪ *Enterococcus* spp. ▪ *Klebsiella pneumoniae* ▪ *Pseudomonas aeruginosa* ▪ *Salmonella* spp. ▪ *Fusobacterium necrophorum* ▪ *Stenotrophomonas maltophilia* ▪ *Streptococcus pyogenes* ▪ *Streptococcus suis* ▪ *Pasteurella multocida* ▪ *Capimocirurgia canimorsus* ▪ *Nocardia* spp. *Acinetobacter* spp. ▪ *Streptococcus viridans* (p. ex., *S. salivarius*) ▪ *Streptococcus gallolyticus* ▪ *Mycobacterium tuberculosis*
Protozoários e helmintos	**Espiroquetas**
▪ *Naegleria fowleri* ▪ *Angiostrongylus cantonensis* ▪ *Procyonis baylisascaris* ▪ *Taenia solium* ▪ *Toxocara* spp.	▪ *Treponema pallidum* (sífilis) ▪ *Borrelia burgdorferri* (doença de Lyme) ▪ *Borrelia* spp. ▪ Leptospirose
Fungos (usualmente meningites crônicas)	**Rickettsioses**
▪ Criptococose ▪ Coccidioidomicose ▪ Histoplasmose ▪ Candidíase ▪ Esporotricose ▪ *Scedosporium* ▪ *Aspergillus*	▪ *Rickettsia rickettsii* ▪ *Rickettsia conorii* ▪ *Rickettsia prowazekii* ▪ *Rickettsia typhi* ▪ *Tsutsugamushi orientia* ▪ *Ehrlichia*

Adaptada de Tunkel AR et al. In: Mandel principles and pratice of infectious diseases. 2016.

Encefalites

As encefalites ocorrem principalmente através dos chamados vírus neurotrópicos, dos quais o mais importante é o herpes-vírus. A porta de entrada para tais vírus varia de acordo com forma de contaminação – mordida, picada, inalação etc.

A viremia pode ser suficiente para invadir o tecido nervoso, através dos capilares sanguíneos, e pode se disseminar pelas meninges. O processo

infeccioso é dependente da imunidade humoral, que se opõe à infecção.

As principais etiologias de encefalites são especificadas na Tabela 2.

Meningoencefalite tuberculosa (neurotuberculose)

A neurotuberculose é a forma mais grave da tuberculose, mas felizmente representa apenas pequena percentagem dos casos de tuberculose extrapulmonar.

O processo inflamatório ocorre predominantemente na base do crânio, por disseminação hematogênica, com formação de granulomas, espessamento meníngeo, obstrução do fluxo liquórico e hipertensão intracraniana.

ACHADOS CLÍNICOS

Meningites

A meningite bacteriana pode ser de difícil diagnóstico, pois outras patologias podem apresentar sintomas semelhantes. Existem quatro sinais clássicos de meningite: febre, cefaleia, alteração do nível de consciência e rigidez de nuca. A síndrome clássica ocorre na minoria dos casos, mas qualquer combinação de dois dos quatro siutomas está presente em 95% dos pacientes. A cefaleia é o sintoma mais comum, sendo constatada em mais de 85% dos pacientes. A febre é o segundo sintoma mais comum e, em pacientes imunocompetentes, ocorre em mais de 90% dos casos. A rigidez de nuca é descrita como presente em até 88% dos pacientes.

TABELA 2 Etiologias de encefalites agudas virais

▪ Herpes-vírus
▪ Varicela-vírus
▪ Citomegalovírus
▪ Epstein-Barr
▪ Vírus da febre do Nilo
▪ Vírus da hepatite C
▪ Enterovírus
▪ Vírus da raiva
▪ Adenovírus
▪ Chikungunya
▪ HIV
▪ Vírus influenza
▪ Encefalite japonesa
▪ Vírus JC
▪ Vírus do sarampo
▪ Rubéola
▪ Hendravírus

Pode-se ainda dividir os sinais clínicos da meningite em três síndromes específicas:

- Síndrome toxi-infecciosa: sinais e sintomas de toxemia, como febre, mal-estar, agitação e confusão mental.
- Síndrome de irritação meníngea: sinais e sintomas de irritação meníngea, como rigidez de nuca e sinais de Kernig e Brudzinski. Algumas vezes, quando o quadro é muito grave, o paciente se apresenta em opistótono.
- Síndrome de hipertensão intracraniana: cefaleia, náuseas e vômitos. Às vezes ocorrem vômitos em jato.

Os sinais de Kernig e Brudzinski têm sido utilizados na avaliação clínica da meningite há muitos anos, mas sua utilidade é duvidosa. Eles apresentam alta especificidade (até 95%), mas a sensibilidade pode ser tão baixa quanto 5%. Assim, os sinais de Kernig e Brudzinski não devem ser usados para excluir ou estabelecer um diagnóstico de meningite bacteriana.

Rigidez de nuca sem meningite pode acontecer em abscessos retrofaríngeos, laringite ou adenite cervical grave, artrite ou osteomielite em vértebras cervicais, pneumonia em lobo superior, hemorragia subaracnóidea, tétano e pielonefrite.

Déficits neurológicos focais são observados em 25 a 30% dos pacientes. Convulsões são descritas em 15 a 30% dos casos e *rash* cutâneo (usualmente petequial) ocorre em 10% dos casos de meningites e em 64% dos casos de meningite meningocócica. Infartos cerebrais ocorrem em 25% dos casos (principalmente quando a etiologia é o *S. pneumoniae*). Papiledema, por sua vez, ocorre em menos de 5% dos casos e artrites ocorrem em menos de 7% dos pacientes, sendo mais frequentes nos casos em que o meningococo é a etiologia.

Em recém-nascidos e em menores de três meses, o quadro clínico é inespecífico, sobrepondo-se ao de uma infecção qualquer com febre ou hipotermia. Podem ocorrer depressão sensorial, irritabilidade à manipulação, hipotonia, vômitos, alterações do sono e sucção débil. Em alguns casos, sinais apontam para o comprometimento do SNC, como quando há presença de sinais meníngeos, convulsões

e abaulamento de fontanela. Quando a infecção ocorre em crianças com menos de um mês de vida, deve-se suspeitar dos estreptococos do grupo B.

A etiologia pneumocócica é sugerida quando a meningite acompanha ou é precedida por infecção pulmonar, otite ou sinusite. As infecções por *H. influenzae* são acompanhadas frequentemente por infecções de vias aéreas superiores em pacientes não vacinados.

Em pacientes imunossuprimidos, a possibilidade de *Listeria monocytogenes* deve ser considerada. Em adultos mais velhos e alcoólatras, deve-se considerar ainda *Listeria monocytogenes*. Nos portadores de abscessos cerebrais, doenças proliferativas, colagenoses, metástases cerebrais e processos infecciosos ou tumorais dos ossos do crânio podem ocorrer infecções por *Listeria monocytogenes*, *Acinetobacter* spp. e *Pseudomonas aeruginosa*.

Em pacientes com sistemas de derivação liquórica ou que tenham sido submetidos a procedimentos neurocirúrgicos, deve-se suspeitar de estafilococos ou bacilos Gram-negativos. O traumatismo craniano penetrante torna o *S. pneumoniae* mais provável e *Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulase-negativos e estreptococos são os organismos mais comumente implicados após a craniotomia ou trauma penetrante de crânio. Os estafilococos coagulase-negativos, por sua vez, são comumente observados após a derivação ventrículo-peritoneal e a cirurgia da coluna vertebral.

Pacientes imunodeprimidos, como aqueles com AIDS, usuários crônicos de corticosteroides, ou com história de esplenectomia, são suscetíveis à meningite por organismos encapsulados.

A Tabela 3 sumariza os principais fatores de risco para ocorrência de meningite bacteriana, enquanto a Tabela 4 trata da história e do exame físico da doença.

As meningites virais geralmente se manifestam com cefaleia subaguda, febre e com achados de irritação meníngea, como a rigidez da nuca, embora sejam muito menos frequentes que nas meningites bacterianas. A manifestação mais comum é a cefaleia, que pode ser resistente à analgesia. Devido aos poucos sintomas e ao fato de serem de baixa intensidade, o diagnóstico costuma ocorrer com atraso de alguns dias. O quadro é autolimitado, com duração de até duas semanas. Apesar do bom prognóstico, cerca de 10% dos pacientes apresentam complicações como convulsões, sinais focais, letargia e até coma, porém a maioria desses pacientes apresentam encefalite concomitante (ver a seguir).

As meningites podem ainda ser causadas por outros microrganismos, como os fungos. A menin-

TABELA 3 Fatores de risco para meningite bacteriana

▪ Otite média aguda ou crônica
▪ Sinusite
▪ Imunossupressão/esplenectomia
▪ Alcoolismo
▪ Pneumonia
▪ *Diabetes mellitus*
▪ Vazamento de líquido cefalorraquidiano
▪ Pneumonia
▪ Endocardite
▪ Procedimento neurocirúrgico/traumatismo craniano
▪ Prótese neurocirúrgica/implante coclear
▪ Idade avançada
▪ Malignidades
▪ Hepatopatias
▪ Não vacinados contra *Haemophilus influenzae* tipo b, *Neisseria meningitidis* ou *Streptococcus pneumoniae*

TABELA 4 História e exame físico em pacientes com meningites bacterianas

▪ Procurar dados sugestivos de etiologia de meningite (idade, trauma, etilismo etc.)
▪ Vacinação contra *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *N. meningitidis*
▪ Invasões como derivação ventrículo-peritoneal (estafilococos)
▪ Avaliar se há disfunção neurológica focal: hemiparesia, assimetria facial, déficit no campo visual ou movimentos oculares desordenados
▪ Fundo de olho: procurar sinais de HIC como papiledema, diminuição das pulsações venosas ou paralisia do nervo craniano, especialmente envolvendo os nervos cranianos
▪ Procurar sinais meníngeos: sinal de Brudzinski (flexão dos quadris e joelhos em resposta à flexão passiva do pescoço) e sinal de Kernig (contração dos isquiotibiais em resposta à extensão do joelho enquanto o quadril está flexionado) e procurar rigidez de nuca
▪ Exame da pele: procurar estigmas cutâneos, como petéquias, hemorragias lascadas e pústulas, e considerar a possibilidade de enviar para cultura
▪ Percussão de seios da face
▪ Otoscopia e exame ectoscópico de orelhas, procurando sinais de infecção primária

HIC: hipertensão intracraniana.

gite fúngica costuma ter uma apresentação mais indolente. A causa mais comum é o *Cryptococcus neoformans*, seguido pelo *Coccidioides immitis*, que pode ser encontrado tanto em hospedeiros imunocompetentes quanto em imunocomprometidos. A meningite criptocócica cursa com febre em cerca de 50% dos casos, cefaleia em mais de 70% e sinais meníngeos em 20 a 30%. *Aspergillus* e cândida são mais frequentes em hospedeiros imunocomprometidos. A mucormicose pode ser encontrada em diabéticos como extensão direta de uma infecção de seios da face.

Encefalites

As encefalites apresentam múltiplas etiologias, tanto infecciosas quanto não infecciosas, como as encefalites autoimunes. A principal causa das encefalites infecciosas são as encefalites virais, que se distinguem da meningite viral pela presença de achados neurológicos, como alteração de nível de consciência, déficit neurológico focal ou crises convulsivas parciais e/ou generalizadas – as duas frequentemente coexistem.

Os pacientes podem apresentar sinais de irritação meníngea e aumento da pressão intracraniana. Os achados neurológicos refletem as áreas de envolvimento, pois a encefalite pode mostrar tropismo regional. O herpes-vírus, que é a principal causa viral de encefalites, envolve estruturas límbicas dos lobos temporal e frontal com características psiquiátricas proeminentes, como alterações de comportamento, distúrbios de memória e afasia. Os sintomas da meningoencefalite herpética são progressivos, com pico de gravidade ocorrendo entre a segunda e a terceira semanas. Alguns arbovírus afetam predominantemente os gânglios da base, causando coreoatetose e movimentos parkinsonianos. O envolvimento dos núcleos do tronco encefálico que controlam a deglutição leva à resposta hidrofóbica de asfixia característica da encefalite da raiva.

Neurotuberculose

Os pacientes apresentam quadro clínico de meningite ou de meningoencefalite, caracterizado pela ocorrência de irritação meníngea e de sintomas de hipertensão intracraniana, como febre, rigidez de nuca, sinais de Kernig e Brudzinski, náuseas, vômitos e cefaleia, podendo ainda ocorrer crises convulsivas.

A meningite tuberculosa costuma ter evolução mais arrastada que a bacteriana e cursar com envolvimento de pares cranianos, em particular o VI par, embora possa envolver também o IV, VII e VIII pares. A distinção entre os casos de meningite bacteriana e tuberculosa pelos achados clínicos é difícil, principalmente nas primeiras fases da doença; no entanto, confusão mental e sinais focais sugestivos de encefalite são sintomas que podem ajudar a diferenciar as duas situações.

Outra forma de manifestação da neurotuberculose é o tuberculoma intracraniano, que pode levar a sintomas e sinais de hipertensão intracraniana, como hidrocefalia e papiledema.

EXAMES COMPLEMENTARES

Meningites

Em pacientes com suspeita de meningite é prioritária a administração rápida de antibióticos. A investigação etiológica deve ocorrer em paralelo, e devem ser coletados exames como provas de atividade inflamatória, hemoculturas, sorologias para HIV e sífilis e avaliação de coagulação (para coleta de LCR). Exames adicionais como radiografia de tórax e pesquisa de BK no escarro podem ser úteis, dependendo das circunstâncias clínicas.

A coleta de LCR é fundamental para o diagnóstico da meningite. No entanto, antes da coleta do LCR, é preciso verificar se há segurança, pois pacientes com hipertensão intracraniana grave ou lesões com efeito de massa no SNC podem sofrer herniação uncal ou central após coleta. Duas abordagens para neuroimagem antes da coleta de LCR podem ser consideradas, conforme a disponibilidade de exames no serviço (Figura 1).

A Tabela 5 sumariza as principais indicações para realização de exame de imagem antes da punção liquórica.

Embora a tomografia computadorizada (TC) possa ajudar a identificar contraindicações para a punção lombar, uma TC de crânio normal não exclui a possibilidade de herniação se um paciente apresentar preditores clínicos de herniação iminente, como deterioração do estado mental, alteração pupilar, convulsão ou respiração irregular.

A meningite bacteriana está associada à pressão de abertura elevada, com os leucócitos sendo aumentados (usualmente acima de $1.000/mm^3$) com predominância neutrofílica. A coloração de Gram é positiva em 60% a 80% dos pacientes quando a coleta é feita antes do início dos antibióticos, com um declínio significativo quando os antibióticos

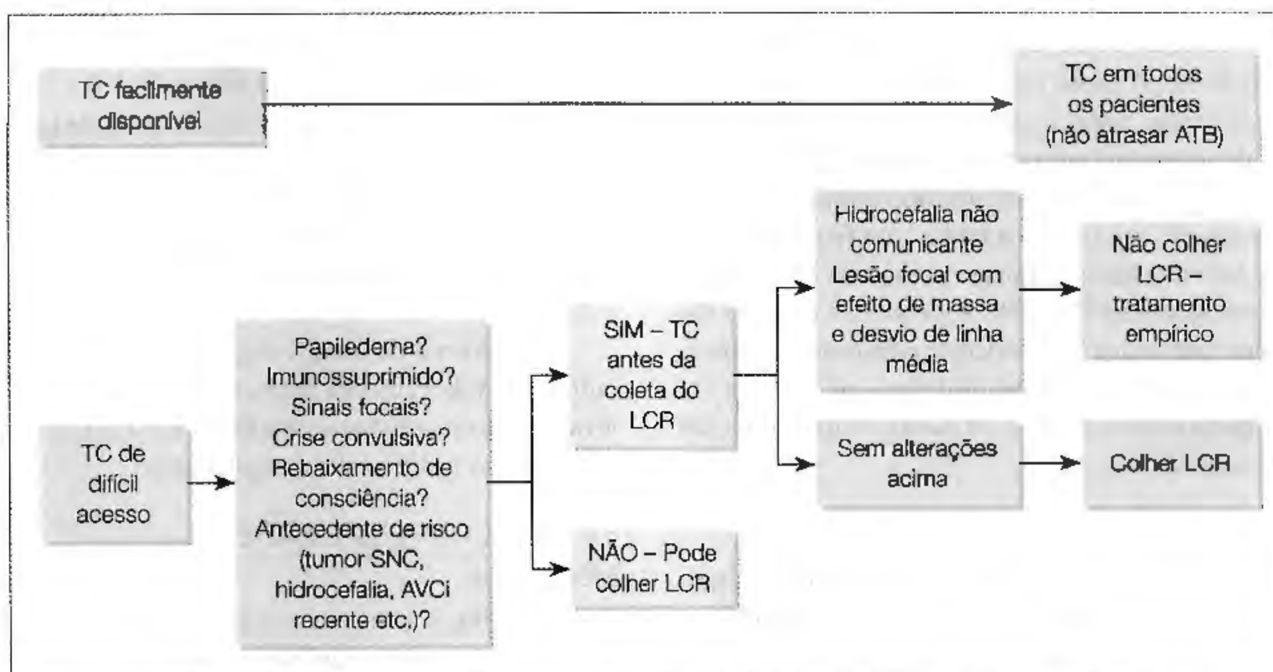


FIGURA 1 Indicação de tomografia computadorizada (TC) de crânio pré-coleta de líquido cefalorraquidiano (LCR).

ATB: antibioticoterapia; AVCi: acidente vascular cerebral isquêmico; SNC: sistema nervoso central.

TABELA 5 Indicações de exame de imagem antes da punção liquórica

Estado mental alterado ou deterioração do nível de consciência (Glasgow < 13 ou < 11 dependendo do autor)
Déficit neurológico focal
Crise convulsiva em pacientes sem epilepsia prévia
Papiledema
Imunocomprometido
Malignidade
História de doença focal do SNC (acidente vascular cerebral, infecção, tumor)
Preocupação com lesão com efeito de massa do SNC
Idade > 60 anos

SNC: sistema nervoso central.

são iniciados previamente (positiva em apenas 7% a 41% dos casos). A quantidade de proteína no LCR é frequentemente elevada e acima de 200 mg/dL, com reação de Pandy positiva e glicose frequentemente reduzida e abaixo de 40 mg/dL ou relação glicose/líquido cefalorraquidiano < 0,4. A esterilização do líquido cefalorraquidiano é possível dentro de 2 horas do início dos antibióticos parenterais no meningococo e de 6 horas no pneumococo. Testes rápidos de aglutinação do látex podem ser usados para detectar antígenos bacterianos e melhorar a identificação bacteriana. Esses testes estão disponíveis *para S. pneumoniae*, estreptococos do grupo B, *H. influenzae*, *E. coli* e *N. meningitides*, mas estão associados a resultados falso-positivos e falso-negativos, com sensibilidade e especificidade limitadas. O teste de reação em cadeia da polimerase (PCR) é altamente sensível para organismos como *S. pneumoniae*, *N. meningitides*, estreptococos do grupo B, *H. influenzae*, *L. monocytogenes* e *M. tuberculosis*, mas não fornece informações sobre a suscetibilidade antimicrobiana.

As concentrações de pró-calcitonina, proteína C-reativa e lactato no líquido cefalorraquidiano têm sido estudadas como coadjuvantes no diagnóstico de meningite bacteriana, mas não permitem a tomada de decisão no tratamento de um paciente.

Exames indisponíveis nas primeiras horas, mas que devem ser considerados quando disponíveis, incluem o PCR para enterovírus (causa mais frequente de meningite viral), PCR para herpes simples 1 e 2, PCR para *Mycobacterium tuberculosis*, culturas para bactérias e micobactérias e pBAAR.

As meningites virais estão associadas a pressões normais de abertura e a coloração negativa de Gram. Os leucócitos são usualmente < 300/mm³ com predomínio linfocitário e menos de 20% de polimorfonucleares. A proteína é frequentemente elevada, mas tipicamente abaixo de 200 mg/dL, e a glicose

no LCR é normal. A porcentagem de células polimorfonucleares pode ser maior na meningite viral precoce e, em alguns casos, os níveis de glicose podem estar diminuídos. Deve-se considerar a possibilidade de meningite bacteriana parcialmente tratada se um paciente com sintomas consistentes com meningite tiver sido previamente tratado com antibióticos e a punção lombar sugerir a presença de uma meningite asséptica. A cultura viral é insensível, portanto, se houver suspeita de etiologia viral, deve-se enviar o LCR para teste molecular pela reação em cadeia da polimerase. O teste de reação em cadeia da polimerase está disponível para herpes-vírus, enterovírus e outros organismos virais.

O LCR da meningite fúngica mostra predomínio linfocitário, pressão de abertura elevada, glicose baixa e proteína levemente aumentada. Elevações significativas na pressão de abertura são frequentemente observadas na meningite criptocócica. A coloração de Gram é negativa e o leucograma é geralmente < 500/mm³. Deve-se considerar realizar pesquisa de fungos no LCR em pacientes imunocomprometidos e incluir coloração de tinta da China, citologia, histopatologia e teste de antígeno criptocócico sérico. Deve-se, nesses pacientes, considerar TC ou RM para procurar complicações intracranianas, como granulomas ou abscessos.

Nos pacientes com meningites, os exames laboratoriais servem também para o seguimento dos pacientes. Os parâmetros mais utilizados incluem:

- Séricos: proteína C-reativa e pró-calcitonina.
- LCR: contagem celular global e diferencial, proteínas, glicose, bacterioscópico, micobacteriológico direto (pBAAR).

Encefalites

Nas encefalites virais, os estudos de neuroimagem como RM ou TC, além do eletroencefalograma e da punção lombar, são importantes para afastar lesões com efeito de massa e fazer o diagnóstico de encefalite. A RM é mais sensível que a TC, mostrando hipersinal em lobos temporais na imagem em T2 e eventualmente em lobos frontais e sistema límbico. A RM pode ajudar a excluir lesões como abscessos cerebrais.

Os achados do eletroencefalograma podem apresentar na encefalite herpética atividade pseudoperiódica curta temporal, que é muito característica, ocorrendo em 80% dos casos, mas que não é patognomônica dessa afecção.

Os achados do LCR na encefalite herpética são semelhantes aos descritos na meningite viral, podendo ocorrer aumento da adenosina-deaminase (ADA). O PCR para HSV tem alta especificidade e sensibilidade e fornece o diagnóstico de certeza se realizado na primeira semana de doença. Também ocorre aumento das imunoglobulinas G no LCR, principalmente após a primeira semana.

Meningite tuberculosa

Na neurotuberculose, o exame do LCR mostra pleocitose, geralmente entre 50 e 500 células por mm³, com um perfil misto (linfócitos, plasmócitos, monócitos e macrófagos junto a neutrófilos). A descrição clássica é de uma proporção de cerca de 1/3 de linfócitos, 1/3 de plasmócitos e 1/3 de neutrófilos. O teor proteico está sempre elevado, entre 50 e 200 mg/dL. Nas fases avançadas da doença, ocorre aumento do teor de gamaglobulinas no LCR. Já nas fases iniciais, o perfil é do tipo albumínico. A glicorraquia é sempre baixa, porém não ocorre na mesma intensidade que ocorre nas meningites bacterianas. Na neurotuberculose, as taxas de glicorraquia costumam variar de 20 a 40 mg/dL. Não se deve esquecer de realizar a coleta de sangue para determinação da glicemia cerca de 1 hora antes da coleta do LCR. É importante lembrar que, em condições normais, a glicorraquia equivale a cerca de 2/3 da glicemia. As taxas de lactato ficam aumentadas no LCR; ocorre diminuição do teor de cloretos e aumentam os teores de ADA no LCR, sinalizando comprometimento do tipo encefalítico. Somente raramente se demonstra a presença de BAAR no LCR ao exame direto, o que ocorre com maior frequência nos pacientes com AIDS. As culturas mostram positividade em até 50% dos casos entre 30 e 120 dias. O PCR para BK tem sensibilidade baixa, que varia entre 60 e 80%, porém alta especificidade (mais de 90%) para o diagnóstico.

Os exames de imagem podem mostrar espessamentos das meninges da base do crânio, acentuação do epêndima dos ventrículos laterais na TC de crânio com contraste ou na RM com gadolínio. Pode ainda ocorrer hidrocefalia comunicante ou obstrutiva, além de granulomas com áreas de necrose central (tuberculomas), que são abscessos no cérebro, cerebelo, espaço subdural e epidural. Nas crianças, os tuberculomas predominam na fossa posterior do crânio, enquanto nos adultos predominam nas regiões supratentoriais. Em pacientes com neurotuberculose, deve-se realizar a investigação de outros locais po-

tencialmente acometidos pela tuberculose, por meio de radiografias do tórax, que podem mostrar tuberculose miliar ou evidenciar a presença de cavernas.

A Tabela 6 mostra os padrões laboratoriais nas infecções do SNC.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A meningite deve ser considerada como diagnóstico diferencial quando há febre, cefaleia ou sintomas meníngeos.

Os diagnósticos diferenciais da meningite bacteriana incluem meningite viral e outras formas de meningite inflamatória. Acometimento não infeccioso das meninges, como ocorre quando há doenças autoimunes, uso de medicamentos como trimetoprim e anti-inflamatórios não esteroides e malignidade também entram no diagnóstico diferencial. Causas de cefaleia como hemorragia subaracnóidea, neoplasias intracranianas, vasculites de SNC, enxaqueca e doenças virais simples também devem ser consideradas no diagnóstico diferencial.

Pacientes com quadro de alteração do estado mental, convulsões ou déficit neurológico focal de início abrupto tornam obrigatória a consideração da possibilidade diagnóstica de encefalites.

TRATAMENTO

Se houver suspeita clínica de meningite bacteriana, deve-se iniciar imediatamente a antibioticoterapia empírica. Todos os pacientes com suspeita de meningite bacteriana devem permanecer em isolamento respiratório. Em pacientes sépticos, o tratamento da sepse deve ser priorizado, com atenção ao ajuste de dose de antibióticos para cobertura de SNC.

O prognóstico das meningites é dramaticamente modificado pelo tempo de administração dos antibióticos, e a mortalidade pode aumentar até 15% para cada hora de atraso (Figura 2). A administração precoce de antibióticos é considerada a prioridade máxima e deve inclusive preceder a coleta de exames como hemocultura ou LCR quando houver qualquer perspectiva de demora em sua coleta.

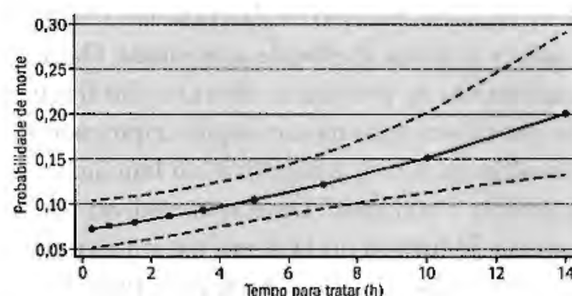


FIGURA 2 Letalidade vs. tempo para antibióticos.
Adaptada de Glimaker M, Johansson B, Grindborg O, Bottai M, Lindquist L, Sjolin J, et al. Adult bacterial meningitis: earlier treatment and improved outcome following guideline revision promoting prompt lumbar puncture. Clin Infect Dis. 2015;60(8):1162-9.

TABELA 6 Padrões laboratoriais das infecções do SNC

	Meningite viral	Encefalite herpética	Meningite bacteriana	Meningoencefalite tuberculosa
LCR – pressão de abertura	Normal	Normal	Aumentada	Aumentada
LCR – celularidade	5-500	5-500	> 1.000	5-1.000
LCR – contagem diferencial	Linfócitos/ monócitos	Linfócitos/ monócitos	Predomínio neutrofílico	Perfil misto
LCR – glicose	Normal	Normal	< 40 mg/dL*	< 40 mg/dL*
LCR – proteína	< 100 mg/dL	< 100 mg/dL	> 100 mg/dL	> 100 mg/dL
Procalcitonina (ng/dL)	< 0,25	< 0,25	> 1,0	Incerto
Proteína C-reativa (mg/L)	< 8,0	< 8,0	> 90,0	Incerto
LCR – bacterioscópico	–	–	+	–
LCR – cultura aeróbia	–	–	+	–
pBAAR	–	–	–	+
Hemocultura	–	–	+	–
HSV-1/2 PCR	–	+	–	–
EV PCR	+	–	–	–

* Como alternativa, considerar glicorraquia < 2/3 da sérica. +: positivo ou detectado; –: negativo ou não detectado; EV: enterovírus; HSV-1/2: vírus herpes simplex 1/2; LCR: líquido cefalorraquidiano; PCR: proteína C-reativa; SNC: sistema nervoso central.

A escolha do antibiótico depende do provável patógeno, dos padrões locais de resistência aos antibióticos e da penetração do fármaco no líquido cefalorraquidiano. A Tabela 7 sugere a antibioticoterapia empírica em diferentes situações de suspeita de meningite bacteriana.

A penicilina e os outros β-lactâmicos são eficazes contra os patógenos mais comuns e a concentração no líquido cefalorraquidiano tende a estar próxima das concentrações inibitórias mínimas para bactérias moderadamente suscetíveis. A resistência antimicrobiana aumentada, especialmente contra *S. pneumoniae*, afeta a escolha do tratamento empírico em muitos países; por esse motivo, nos Estados Unidos, a vancomicina é usualmente parte do tratamento empírico das meningites bacterianas. A vancomicina, apesar de amplamente recomendada para pneumococo resistente à penicilina, atravessa mal a barreira hematoencefálica e deve ser utilizada em conjunto com outro antimicrobiano, como uma cefalosporina de terceira geração. As fluoroquinolonas podem ser boas alternativas para pneumococos resistentes à penicilina; no entanto, deve-se ter cautela ao usá-las como drogas únicas, pois os organismos podem desenvolver rapidamente resistência.

No Reino Unido e no Brasil, onde a resistência antimicrobiana é menor, as cefalosporinas de terceira geração (cefotaxima ou ceftriaxona) continuam sendo o tratamento de escolha em monoterapia.

A resistência a antibióticos em meningococos é rara, embora a suscetibilidade diminuída à penicilina tenha sido associada a alguns sorogrupos, especialmente C e W135.

Há evidências limitadas para orientar por quanto tempo tratar adultos com meningite bacteriana. O uso de ciclos mais curtos de antibióticos pode reduzir o tempo de internação, os custos e possíveis eventos adversos, como infecções nosocomiais. Estudos em crianças mostraram que cursos mais curtos são seguros e eficazes. Uma metanálise de todas as causas de meningite bacteriana em crianças mostrou que um curso de 4-7 dias é tão eficaz quanto 7-14 dias de antibióticos.

A orientação atual em muitos países é a administração de antibióticos de curta duração para a doença meningocócica (de 5 a 7 dias) e um curso um pouco mais longo para meningite pneumocócica (10-14 dias). Já a meningite por listeria deve ser tratada por no mínimo 21 dias.

Mesmo na presença de um organismo suscetível e de antibióticos apropriados, a mortalidade na meningite bacteriana é alta, sendo em torno de 10 a 30% em países de alta renda e mais perto de 50% em países de baixa renda.

Um grande estudo europeu multicêntrico controlado randomizado, realizado em adultos, mostrou redução significativa de desfecho desfavorável e morte em pacientes que foram tratados com dexametasona em comparação com placebo, especialmente no que diz respeito ao subgrupo de pacientes com meningite pneumocócica. Estudos subsequentes não reproduziram esses achados, embora tenha havido um desfecho melhor. Em um estudo realiza-

TABELA 7 Antibioticoterapia nas diferentes etiologias de meningite bacteriana

Microrganismo	Antibioticoterapia	Corticoides
Bactéria não identificada (tratamento empírico)	Ceftriaxona 2 g EV 12/12 h +/– Ampicilina 2 g EV 4/4 h por 10-14 dias	Dexametasona 0,15 mg/kg/dose EV 6/6 h por 4 dias
Streptococcus pneumoniae	Ceftriaxona 2 g EV 12/12 h por 10-14 dias	Dexametasona 0,15 mg/kg/dose EV 6/6 h por 4 dias
Neisseria meningitidis	Ceftriaxona 2 g EV 12/12 h por 7 dias	Sem benefício, mas seguro
Lysteria monocytogenes	Ampiciline 2 g EV 4/4 h por 21 dias	Não usar
Haemophylus influenzae	Ceftriaxone 2 g EV 12/12 h por 7 dias	Sem benefício, mas seguro
Encefalite herpética	Aciclovir 10 mg/kg/dose EV 8/8 h por 14-21 dias	Não usar
Neurotuberculose	RIPE 4 comp VO 1 x/dia por 2 meses + RI 4 comp VO 1 x/dia por 7 meses (para maiores de 50 kg)	Dexametasona 12-40 mg/dia EV inicialmente. Desmame em 8 semanas
Neurossífilis	Penicilina cristalina 4 milhões UI EV 4/4 h por 14 dias	Não usar
Meningite viral	Suporte clínico	Podem ser usados

do no Vietnã, em pacientes com meningite bacteriana confirmada, houve redução significativa no risco de morte em 1 mês e no risco de morte ou incapacidade em 6 meses. Uma metanálise concluiu que não havia subgrupos claros que pudessem se beneficiar da dexametasona, embora análises *post-hoc* sugeriram que poderia haver algum benefício em adultos HIV-negativos. Outra metanálise de 25 estudos, em adultos e crianças, mostrou uma pequena redução na perda auditiva em adultos tratados com corticosteroides em comparação com placebo (16% vs. 22%), mas nenhuma diferença na mortalidade. Uma análise de subgrupo mostrou um ligeiro declínio na mortalidade em todos os pacientes com meningite pneumocócica (razão de risco 0,84, 95% CI 0,72-0,098) sem efeito sobre a meningite por *H. influenzae* ou meningococo. Em resumo, os corticosteroides parecem oferecer um pequeno benefício em adultos HIV-negativos em relação à redução da perda auditiva e parecem diminuir ligeiramente a mortalidade na meningite pneumocócica. A dose utilizada é de 10 mg de dexametasona administrada quatro vezes ao dia. Uma revisão da Cochrane recomenda a administração com ou imediatamente antes da primeira dose antimicrobiana.

Em nosso serviço, recomendamos iniciar antibioticoterapia empírica com ceftriaxone 2 g a cada 12 horas e dexametasona 10 mg a cada 6 horas, ou 0,15 mg/kg de dexametasona (por 2-4 dias ou até definição da etiologia da meningite) ou ainda dose equivalente de prednisona.

Alguns grupos de pacientes têm risco adicional para doença por *Lysteria monocytogenes*. São eles: imunossuprimidos, usuários de corticoides, crianças com menos de um mês, adultos com mais de 50 anos e gestantes. Nesses pacientes, a ampicilina deve ser acrescentada no esquema antibiótico inicial.

A antibioticoterapia é adequada conforme resultados de cultura e a crioterapia pode ser descontinuada se descartada meningite pneumocócica.

A Tabela 7 sumariza as indicações de antibióticos nas diferentes etiologias de meningites, enquanto a Tabela 8 trata da antibioticoterapia empírica para as meningites.

As meningites fúngicas são usualmente tratadas com antifungos sumarizados conforme a etiologia na Tabela 9.

O tratamento da neurotuberculose é realizado com o esquema I-E por 9 meses, como descrito na Tabela 10.

INDICAÇÕES DE INTERNAÇÃO, TERAPIA INTENSIVA E SEGUIMENTO

Todos os pacientes com meningite bacteriana, encefalites agudas e neurotuberculose têm indicação de internação hospitalar, inicialmente na UTI, principalmente em caso de alteração de nível de consciência, choque, insuficiência respiratória, estado de mal convulsivo ou meningococcemia.

Recomenda-se isolamento respiratório para gotículas a pacientes com suspeita de meningite bacteriana até completarem 24 h de antibioticoterapia.

Os pacientes com meningites virais podem, na maioria dos casos, ser manejados ambulatorialmente. O seguimento ambulatorial é dependente da etiologia das alterações.

A profilaxia dos comunicantes deve ser realizada de acordo com a Tabela 11.

TABELA 8 Antibioticoterapia empírica para as meningites

Circunstância clínica	Etiologia habitual	Antibioticoterapia inicial
Adultos sem fator de risco	Pneumococo (> 80% dos casos) Meningococo	Ceftriaxone 2 g EV a cada 12 horas por 10-14 dias
Crianças < 2 meses	*Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*	Ampicilina 50 mg/kg 4/4 h + ceftriaxone 100 mg/kg/dia; opção ampicilina + aminoglicosídeo
Crianças entre 2 meses e 5 anos	*S. agalactiae*, *E. coli*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*	Ceftriaxone 100 mg/kg/dia Alguns autores acrescentam ampicilina
Adultos > 60 anos de idade	*S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *L. monocytogenes*, Gram-negativos aeróbicos	Ceftriaxone 2 g EV a cada 12 h por 10-14 dias + ampicilina 2 g EV 4/4 h por 21 dias
Trauma cranioencefálico, pós-neurocirurgia ou válvula de derivação	*Stafilococcus aureus* ou coagulase negativo *Pseudomonas aeroginosa* *Acinetobacter baumanii*	Vancomicina 1-2 g EV a cada 12 h e ceftazidima 2 g a cada 8 h por 10-14 dias
Fístula liquórica	Pneumococo	Ceftriaxone 1-2 g EV a cada 12 h por 10-14 dias

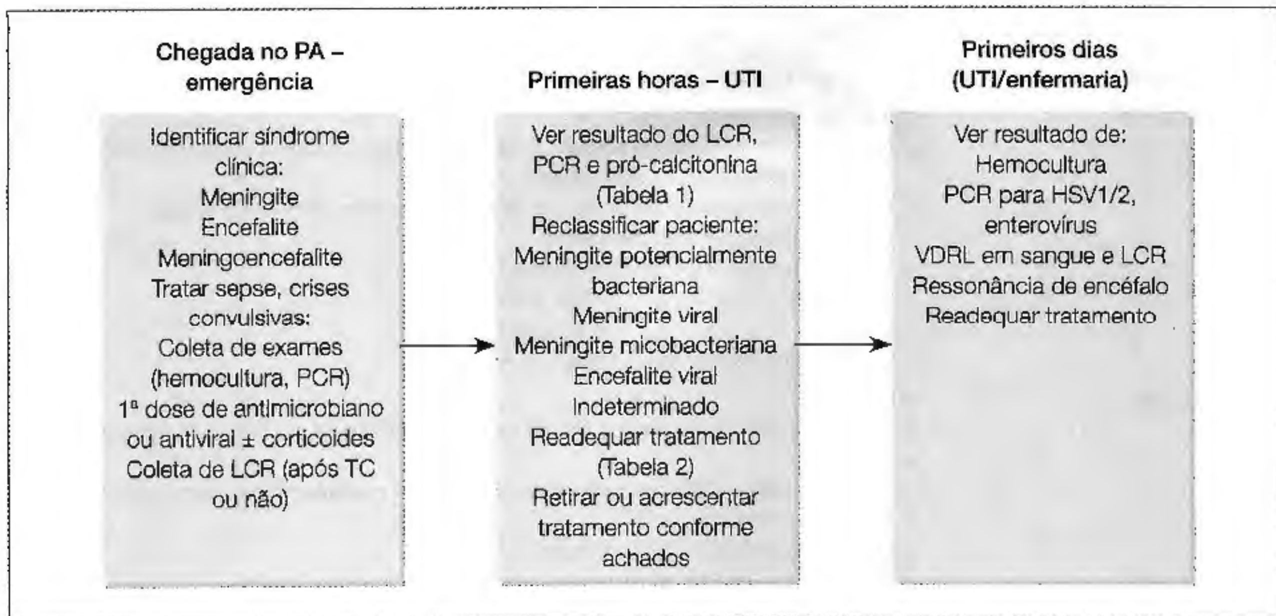


FIGURA 3 Fluxograma de atendimento a pacientes com suspeita de neuroinfecção na emergência.
LCR: líquido cefalorraquidiano; PCR: proteína C-reativa; TC: tomografia computadorizada; VDRL: *venereal disease research laboratory*.

TABELA 9 Tratamento das meningites fúngicas mais comuns

Patógeno	Fatores de risco	Tratamento
Cryptococos neoformans	Imunossupressão, HIV, neoplasias malignas	Anfotericina B (0,5 a 0,7 mg/kg dia) + flucitosina (100 mg/dia) ou anfotericina lipossomal 3-4 mg/g/dia Em seguida, fluconazol
Candida albicans	Imunossupressão, HIV, neoplasias malignas	Anfotericina B (0,5 a 0,7 mg/kg dia) + flucitosina (100 mg/dia) Opção: equinocandinas ou voriconazol (6 mg/kg/dia divididos em 2 doses) Posteriormente, fluconazol
Histoplasmose	Imunossupressão	Anfotericina B (0,5 a 0,7 mg/kg dia) + flucitosina (100 mg/dia), ou anfotericina lipossomal 3-4 mg/kg/dia Em seguida, fluconazol
Blastomicose	Imunossupressão	Anfotericina lipossomal 3-4 mg/kg/dia Uso de azóis alternativos
Coccidioides immitis	Imunossupressão	Anfotericina lipossomal 3-4 mg/kg/dia Uso de azóis alternativos

TABELA 10 Esquema para tratamento de tuberculose

Esquema	Fármacos	Peso	Dose	Tempo
2 RHZE Fase intensiva: 2 meses	RHZE	Até 20 kg	R: 10 mg/kg/dia H: 10 mg/kg/dia Z: 35 mg/kg/dia E: 25 mg/kg/dia	2 meses
		20-35 kg	2 cps.	
		36-50 kg	3 cps.	
		> 50 kg	4 cps.	
4 RH Fase de manutenção: 7 meses	RH	Até 20 kg	R: 10 mg/kg/dia H: 10 mg/kg/dia	7 meses
		20-35 kg	2 cps.	
		36-50 kg	3 cps.	
		> 50 kg	4 cpa.	

R: rifampicina (comprimido de 150 mg); H: isoniazida (comprimido de 75 mg); Z: pirazinamida (comprimido de 400 mg); E: etambutol (comprimido de 275 mg).

TABELA 11 Profilaxia dos comunicantes

Profilaxia dos comunicantes	Indicação/frequência/duração
H. influenzae B	Indicação: ▪ Contatos domiciliares: na presença de crianças menores de 4 anos, indicam-se para todos os comunicantes domiciliares ▪ Creche e pré-escolas: na presença de 2 ou mais casos e quando existem comunicantes menores de 4 anos. ▪ Droga: rifampicina (droga de escolha) ▪ Adultos: 600 mg/dia, VO, 1 x/dia, por 4 dias ▪ Crianças: 20 mg/kg, VO, 1 x/dia, por 4 dias ▪ < 1 mês: 10 mg/kg, VO, 1 x/dia, por 4 dias
Meningococo	Indicação: Todos os comunicantes íntimos de um caso, expostos de 7 a 10 dias do início dos sintomas. Deve ser iniciada o mais precocemente possível, de preferência nas primeiras 24 horas. ▪ Contatos domiciliares ▪ Quartéis e orfanatos: mesmo quarto ▪ Creche e pré-escola: mesma sala, mesmo período e merendeiras ▪ Pessoas expostas diretamente às secreções de orofaringe através de beijos e outros ▪ Profissionais de saúde: rotineiramente não se recomenda profilaxia, a não ser que não tenham tomado precauções respiratórias no atendimento, na intubação traqueal, na aspiração de secreções ou se tiverem realizado respiração boca a boca Droga: rifampicina (droga de escolha) ▪ Adultos: 600 mg, VO, 12/12 h, por 2 dias ▪ Crianças: 20 mg/kg/dose, VO, 12/12 h, por 2 dias ▪ < 1 mês: 10 mg/kg/dia, VO, 12 h, por 2 dias
Drogas alternativas	Tanto para *H. influenzae B* como para meningococo: ▪ Ceftriaxone: adultos – 250 mg dose única/crianças < 12 anos – 125 mg dose única ▪ Ciprofloxacino: 500 mg dose única

LITERATURA RECOMENDADA

1. Attia J, Hatala R, Cook DJ, Wong JG. The rational clinical examination. Does this adult patient have acute meningitis? JAMA. 1999;282:175-81.
2. Bennet JE. Chronic meningitis. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Elsevier; 2015.
3. Beckham JD, Tyler KL. Encephalitis. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Elsevier; 2015.
4. Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, van de Beek D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. Cochrane Database Syst Rev. Epub 2015 Sep 12.:CD004405.
5. Hasbun R, Abrahams J, Jekel J, Quagliarello VJ. Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. N Engl J Med. 2001;345:1727-33.
6. McGill F, et al. Acute bacterial meningitis in adults. Lancet. 2016;388:3036-47.
7. Richie MB, Josephson SA. A practical approach to meningitis and encephalitis. Semin Neurol. 2015;35:611-20.
8. Roos KL. Bacterial infections of the central nervous system. Contin Minneap Minn. 2015;21:1679-91.
9. Tanski ME, Ma OJ. Central nervous system and spinal infections. In: Tintinalli JE. Tintinalli emergency medicine. McGraw-Hill; 2016.
10. Tunkel AR, Van de Beek D, Scheld M. Acute meningits. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Elsevier; 2015.
11. Vikse J, Henry BM, Roy J, Ramakrishnan PK, Tomaszewski KA, Walocha JA. The role of serum procalcitonin in the diagnosis of bacterial meningitis in adults: a systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis. 2015;38:68-76.

70

Paralisias flácidas agudas

Ronnyson Susano Grativvol
Herval Ribeiro Soares Neto

Pontos importantes

- Pacientes com paralisia flácida aguda frequentemente buscam auxílio no pronto-socorro.
- Os médicos emergencistas devem estar capacitados para diagnosticar e tratar esses indivíduos.
- Estabelecer o diagnóstico topográfico correto é o primeiro passo para a condução adequada desses pacientes.
- Doenças que afetam a medula espinal, o nervo periférico, a junção neuromuscular e o músculo podem se apresentar clinicamente como paralisia flácida aguda.
- Após a erradicação da poliomielite pelo vírus selvagem, a síndrome de Guillain-Barré (SGB) se tornou a principal etiologia de paralisia flácida aguda em todo o mundo.
- Os exames complementares devem ser solicitados de forma racional após a realização de anamnese e exame neurológico pormenorizados.
- O tratamento da síndrome de Guillain-Barré envolve cuidados multidisciplinares e deve ser instituído o mais precocemente possível, com o objetivo de diminuir a morbimortalidade.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

Pacientes com queixa de fraqueza são frequentemente vistos no departamento de emergência. A paralisia flácida aguda (PFA) consiste em uma síndrome clínica caracterizada por fraqueza muscular de rápida instalação (em horas até semanas), associada a alteração do tônus muscular (hipotonia) e dos reflexos profundos (geralmente diminuídos ou abolidos). Quando se depara com um paciente com suspeita de PFA, deve-se inicialmente buscar o diagnóstico topográfico correto para que se possa tomar as melhores decisões em relação à investigação diagnóstica e terapêutica.

Este capítulo discutirá a abordagem inicial e os principais diagnósticos diferenciais relacionados a um paciente que se apresenta no pronto-socorro com PFA, com maior ênfase na síndrome de Guillain-Barré (SGB).

DIAGNÓSTICO TOPOGRÁFICO

A PFA geralmente decorre de uma disfunção na unidade motora. A unidade motora, por sua vez, é formada principalmente pelas seguintes estruturas: corno anterior da medula, nervo periférico, junção neuromuscular e músculo (Tabela 1). O acometimento de qualquer uma dessas estruturas pode se manifestar clinicamente como PFA.

Outro diagnóstico topográfico possível inclui o acometimento dos tratos corticoespinais laterais da medula em uma fase aguda (fase de "choque medular"). Os sinais de alerta que apontam para essa topografia são: envolvimento exclusivo dos membros inferiores, alteração precoce da função esfincteriana ou presença de nível sensitivo no exame neurológico.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS DE PARALISIAS FLÁCIDAS AGUDAS

Após a erradicação da poliomielite causada pelo vírus selvagem na maioria dos países, a SGB se tornou a causa mais frequente de fraqueza flácida aguda ou subaguda em todo o mundo. No entanto, outros diagnósticos etiológicos diferenciais devem sempre ser lembrados (Tabela 2).

Doenças da medula espinal

Mielopatia representa um termo amplo utilizado para designar diferentes doenças que acometem a

TABELA 1 Diagnóstico topográfico

Topografia	Fraqueza	Reflexos	Tônus	Sensibilidade	Outros sinais
Corno anterior da medula	Variável (proximal e/ou distal)	↓ ou ↑	↓ ou ↑	Normal	Atrofia muscular, fasciculações e sinais de liberação piramidal
Nervo periférico	Distal > proximal	↓	↓	↓	Disautonomia
Junção neuromuscular	Proximal	Normal	Normal	Normal	Ptose palpebral, diplopia e fatigabilidade
Músculo	Proximal	Normal	Normal ou ↓	Normal	Atrofia muscular, dor e fenômeno miotônico

↓: diminuído; ↑: aumentado (nesse caso, os achados se referem aos pacientes com esclerose lateral amiotrófica).

TABELA 2 Diagnóstico diferencial entre as paralisias flácidas agudas

Principais etiologias de paralisia flácida aguda	Topografia
Poliomielite	Corno anterior
Síndromes pólio-*like*	Corno anterior
Síndrome de Guillain-Barré	Nervo periférico
Polineuropatias tóxicas	Nervo periférico
Porfirias	Nervo periférico
Miastenia gravis	Junção neuromuscular
Botulismo	Junção neuromuscular
Miopatias inflamatórias	Músculo
Paralisias periódicas	Músculo
Mielopatias (diferentes diagnósticos nosológicos)	Medula espinal

medula espinal ou parte dela. Mielopatias agudas por compressão, inflamação ou isquemia medular podem se apresentar como PFA, uma vez que os reflexos profundos podem estar diminuídos em um estágio inicial. A presença de disfunção esfincteriana precoce ou de nível sensitivo no exame neurológico indica fortemente a suspeita de mielopatia. Nesses casos, a realização de uma ressonância magnética (RM) de urgência é obrigatória.

O acometimento exclusivo do corno anterior da medula pode também se manifestar como PFA. Conforme mencionado, antes da erradicação do poliovírus selvagem, a poliomielite era a principal responsável pelos casos de PFA. Em pacientes nessa condição, o padrão de acometimento neurológico consiste em um déficit motor puro e assimétrico. Atualmente, os episódios de poliomielite estão associados à vacina em mais de 70% dos casos, sendo que o risco de desenvolver pólio pós-vacinal tornou-se pequeno após a introdução da vacina com vírus inativado (VIP). Outros enterovírus não pólio (p. ex., *Coxsackie* A e B, enterovírus 70 ou 71, ecovírus) podem apresentar manifestações neurológicas similares às da poliomielite – síndromes pólio-*like*. Vale lembrar que, no caso de crianças, a PFA é de notificação compulsória e sempre deve ser pesquisada a presença de poliovírus nas fezes.

Neuropatias periféricas

Além da SGB, outras polineuropatias podem se apresentar de forma aguda e devem fazer parte do diagnóstico diferencial de um paciente com PFA. Fazem parte desse grupo: deficiência aguda e acentuada de tiamina (vitamina B1), intoxicação por arsênio, doença de Lyme, polineuropatia do paciente crítico, vasculites sistêmicas e porfirias.

As porfirias consistem em um grupo de oito doenças hereditárias autossômicas dominantes causadas por diferentes defeitos na biossíntese do heme. Desse grupo, três formas estão mais associadas a neuropatias periféricas: porfiria intermitente aguda, coproporfiria hereditária e *porfiria variegata*. As manifestações neurológicas agudas são muito similares entre essas três doenças e podem ser precipitadas por medicações (geralmente aquelas metabolizadas pelo sistema P450), mudanças hormonais (gravidez ou fase lútea do ciclo menstrual) ou restrições alimentares (jejum). Classicamente, o déficit motor pode ser precedido em alguns dias por dores abdominais, agitação psicomotora, alucinações e crises convulsivas. O envolvimento motor geralmente é assimétrico e acomete preferencialmente a musculatura proximal, tanto nos membros inferiores quanto nos membros superiores. Manifestações autonômicas por hiper-reatividade simpática (dilatação pupilar, taquicardia e hipertensão) também podem ser encontradas.

O diagnóstico de porfiria é realizado a partir da avaliação da urina ou das fezes desses pacientes em busca do acúmulo de precursores intermediários do heme (ácido δ-aminolevulínico, porfobilinogê-

nio, uroporfirinogênio, coproporfirinogênio e protoporfirinogênio). A urina pode apresentar aspecto acastanhado devido à alta concentração dos metabólitos da porfirina. Testes genéticos também estão disponíveis para confirmar o defeito genético específico. O tratamento desses pacientes deve ser feito com hematina e glicose com o objetivo de reduzir o acúmulo dos precursores do heme. Glicose endovenosa é administrada inicialmente em uma taxa de 10-20 g/hora. Caso não ocorra melhora dentro de 24 horas, hematina endovenosa (ao longo de 30-60 minutos), 2-5 mg/kg/dia durante 3-14 dias deve ser considerada. Além do tratamento da fase aguda, os pacientes devem ser orientados quanto aos fatores precipitantes e a evitar as drogas que potencialmente deflagram os ataques.

Doenças da junção neuromuscular

Tais doenças (*miastenia gravis*, botulismo e síndrome miastênica de Lambert-Eaton) podem se apresentar com fraqueza aguda, mas sem alterações da sensibilidade.

A *miastenia gravis* (MG) é a etiologia mais comum entre os distúrbios de junção. Fraqueza com predomínio proximal, flutuação dos sintomas, fatigabilidade, ptose palpebral, diplopia, fraqueza facial, disfagia, disfonia e disartria são alguns dos sinais que apontam para esse diagnóstico. A maioria dos pacientes com a forma generalizada da doença apresenta positividade para os anticorpos contra o receptor de acetilcolina e ao teste de estimulação repetitiva de baixa frequência durante a eletroneuromiografia. O tratamento dos pacientes com MG depende da gravidade dos sintomas e se baseia principalmente no uso de anticolinesterásicos (piridostigmina), corticoides e imunossupressores. O uso de imunoglobulina ou plasmaférese está indicado nos pacientes com crise miastênica.

O botulismo também pode causar fraqueza muscular e geralmente é secundário a intoxicação alimentar ou ferimentos na pele. O exame neurológico desses pacientes geralmente evidencia ptose palpebral, oftalmoparesia, fraqueza facial e alteração dos pares bulbares – achados semelhantes aos dos pacientes com MG. No entanto, as pupilas são caracteristicamente dilatadas e pouco responsivas aos reflexos fotomotores e de acomodação. Outros sinais de envolvimento autonômico incluem boca seca, hipotensão postural e constipação. O diagnóstico é feito através de uma combinação de história clínica, exame físico, eletroneuromiografia e detecção da toxina. O tratamento envolve suporte clínico e administração de soro antibotulínico.

Miopatias

Diversas doenças musculares podem levar a um quadro clínico de PFA. As mais importantes são as miopatias inflamatórias e as canalopatias (paralisias periódicas).

Nas miopatias inflamatórias (polimiosite e dermatomiosite), o início dos sintomas é subagudo (semanas ou meses) e a fraqueza muscular apresenta predomínio proximal. O diagnóstico deve ser suspeitado perante importantes alterações nos níveis de creatinoquinase (CPK) e confirmado através de biópsia muscular. O tratamento das miopatias inflamatórias envolve corticoterapia e outras formas de imunossupressão (azatioprina, metotrexate, ciclofosfamida, imunoglobulina), em geral com boa resposta, apesar de haver casos refratários. Vale ressaltar que todas essas formas de miopatias inflamatórias podem acompanhar doenças neoplásicas, especialmente em pacientes mais idosos.

Já as paralisias periódicas formam um raro grupo de doenças geneticamente determinadas e relacionadas a anormalidades dos canais iônicos. Os ataques de fraqueza muscular são frequentemente desencadeados por repouso após atividade física intensa e são mais comuns no período da manhã. Entre os ataques, o paciente geralmente é assintomático. A paralisia periódica hipocalêmica consiste na forma mais comum e geralmente é causada por uma mutação autossômica dominante no canal de cálcio (CACN). Nesses pacientes, os episódios de fraqueza são mais prolongados e podem ser desencadeados por refeições ricas em carboidratos, consumo de álcool, frio ou estresse. As formas hipercalêmica e normocalêmica, também de herança autossômica dominante, estão relacionadas a mutações no gene do canal de sódio (SCN4A) e caracterizam-se por início dos sintomas na primeira década de vida e por ataques frequentes e geralmente com duração inferior a duas horas. Os distúrbios da tireoide também podem estar associados a episódios de paralisia periódica.

Durante as crises, é importante documentar as alterações hidroeletrolíticas e descartar causas secundárias de hiper ou hipocalemia. Pode haver elevação da CPK (mais comum nas formas hipocalêmicas) e a eletroneuromiografia pode demons-

trar unidades motoras com características miopáticas ou descargas miotônicas nas formas hipercalêmicas. Entre as crises, no entanto, o diagnóstico é difícil. A biópsia muscular geralmente é normal e, eventualmente, pode demonstrar a presença de vacúolos. O diagnóstico definitivo deve ser obtido através do estudo genético.

Síndrome de Guillain-Barré

A SGB consiste em uma polirradiculoneuropatia inflamatória aguda causada pela agressão imunomediada ao sistema nervoso periférico. A incidência anual varia entre 0,5 e 2 casos por 100.000 habitantes, com discreta predileção pelos pacientes do sexo masculino. Podemos encontrar a história de pródromo infeccioso em até 70% desses indivíduos. As causas mais comuns são as infecções virais das vias aéreas e gastroenterocolite aguda causada por *Campylobacter jejuni*. Outras causas menos comuns incluem infecções bacterianas (*Mycoplasma pneumoniae*), outras infecções virais (citomegalovírus, Epstein-Barr, HIV, varicela, hepatite B ou C, dengue e Zika) e história de vacinação recente.

QUADRO CLÍNICO

A SGB geralmente apresenta evolução em dias, frequentemente iniciando com dormência nos membros inferiores e fraqueza muscular na mesma distribuição. A progressão dos sintomas, particularmente a fraqueza, pode ser rápida e resultar em tetraplegia em poucos dias. Aproximadamente 50% dos pacientes atingem a fraqueza máxima em duas semanas, 80%, em três semanas e 90%, em quatro semanas. A progressão dos sintomas além de quatro semanas é incomum e deve direcionar para outros diagnósticos diferenciais, particularmente para uma apresentação aguda da polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica (CIDP). O exame neurológico comumente demonstra fraqueza muscular proximal e distal, simétrica e geralmente associada a arreflexia ou hiporreflexia dos segmentos acometidos. Os achados de alteração de sensibilidade são leves e o quadro clínico é predominantemente motor. O envolvimento do nervo facial pode ocorrer em até 50% dos casos, disfunção dos músculos bulbares (disfagia, disartria ou disfonia), em 40% e oftalmoparesia ou ptose palpebral, em cerca de 20%. Os pacientes podem ainda relatar dor intensa do tipo radicular ou neuropática em até 2/3 dos casos; além disso, também é comum a manifestação de sinais de disautonomia (mais comumente taquicardia sinusal).

DIAGNÓSTICO

Os critérios diagnósticos para SGB foram originalmente propostos pelo National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) e sofreram algumas alterações com o passar dos anos.

Critérios obrigatórios:

- Fraqueza progressiva nos membros inferiores e membros superiores (algumas vezes pode se restringir aos membros inferiores).
- Reflexos profundos hipoativos ou abolidos.

Critérios de suporte:

- Progressão dos sintomas entre alguns dias e quatro semanas.
- Relativa simetria da fraqueza e da perda de sensibilidade.
- Sinais e sintomas sensitivos leves, menos evidentes que o quadro motor.
- Envolvimento de nervos cranianos, especialmente fraqueza facial bilateral.
- Presença de dor na região lombar e/ou nos membros inferiores.
- Disfunção autonômica.
- Ausência de febre.
- Dissociação proteíno-citológica no liquor.
- Anormalidades eletroneuromiográficas consistentes com o diagnóstico de SGB.

Além dos critérios obrigatórios e de suporte, sempre que se levanta a suspeita de SGB, deve-se pesquisar ativamente os principais achados (*red-flags*) que favorecem diagnósticos alternativos:

- Fraqueza de instalação notadamente assimétrica.
- Presença de disfunção esfincteriana.
- Presença de nível sensitivo.
- > 50 células/mm^3 no liquor.

EXAMES COMPLEMENTARES

Na SGB, os dois principais exames complementares a serem solicitados são:

- Liquor: pode evidenciar dissociação proteíno-citológica, com elevação proteica (> 50 mg/dL) e celularidade normal (até quatro células/mm^3). Quando houver aumento da celularidade (acima de 10 células/mm^3), devemos considerar outras etiologias, como HIV, citomegalovírus, lúpus, doença de Hodgkin e doença de Lyme,

entre outras. A dissociação proteíno-citológica pode estar ausente em até 50% dos pacientes na primeira semana e em 25% dos casos na terceira semana, sobretudo nas variantes axonais.

- Eletroneuromiografia: pode mostrar alterações neurofisiológicas compatíveis com desmielinização na forma AIDP (polirradioculoneuropatia inflamatória desmielinizante aguda – aumento da latência das ondas F, diminuição das velocidades de condução, bloqueios de condução, aumento das latências motoras e dispersão temporal). Vale lembrar que existem variantes axonais da SGB (neuropatia axonal motora aguda – AMAN e neuropatia axonal sensitivo-motora aguda – AMSAN) nas quais se encontra diminuição das amplitudes dos potenciais de ação motor e/ou sensitivo (Tabela 3). Além disso, o exame é muito importante para exclusão dos outros diagnósticos diferenciais citados anteriormente. Os exames realizados precocemente podem não preencher os critérios diagnósticos para SGB, mas raramente são normais.
- Exames laboratoriais: devem ser realizados de acordo com a suspeita clínica e são importantes na exclusão dos outros diagnósticos diferenciais. Entre os mais importantes, destacam-se os níveis séricos de potássio (avaliação de paralisias periódicas), sódio, cálcio, magnésio, fósforo, transaminase glutâmico-oxalacética (TGO), transaminase glutâmico-pirúvica (TGP) e dosagem de creatinofosfoquinase (CPK) (avaliação de miopatias, apesar de também poder estar levemente alterado em processos neurogênicos). Outros exames laboratoriais poderão ser solicitados de acordo com a suspeita clínica e entre eles podem-se citar: hemograma completo, sorologias para HIV, herpes, doença de Lyme, dosagem de porfirinas, hormônios tireoidianos e provas de atividade inflamatória sistêmica (velocidade de hemossedimentação [VHS] e proteína C-reativa [PCR]).
- Outros exames complementares: é muito importante obter os valores de capacidade vital forçada (CVF) e pressão inspiratória negativa máxima (Pins máx) nos pacientes com SGB na admissão do pronto-socorro. Esses valores podem nos auxiliar a predizer quais pacientes poderão evoluir com necessidade de ventilação mecânica.

TRATAMENTO

Em um primeiro momento, é preciso atentar para o suporte clínico intensivo ao paciente com diagnóstico de SGB. Cuidados relacionados a falência respiratória, disfunção autonômica, complicações cardiovasculares, controle de dor, profilaxia de trombose venosa profunda, suporte nutricional e reabilitação motora são fundamentais para redução da morbimortalidade, conforme veremos nos tópicos a seguir.

Falência respiratória

A falência respiratória na SGB é comum e estima-se que cerca de 15-30% dos pacientes necessitam ventilação mecânica. Dessa forma, a monitorização dos parâmetros respiratórios (CVF e Pins máx) deve ser realizada periodicamente (idealmente a cada quatro horas). Os seguintes parâmetros são utilizados como indicadores de intubação orotraqueal:

- Capacidade vital forçada < 20 mL/kg.
- Pressão inspiratória máxima < 30 cmH_2O.
- Pressão expiratória máxima < 40 cmH_2O.

Outros parâmetros identificados como possíveis preditores de falência respiratória são inca-

TABELA 3 AIDP x AMAN

Característica	AIDP	AMAN
Infecção prévia	Influenza e outros agentes	*Campylobacter jejuni*
Epidemiologia	Países ocidentais	Países orientais
Acometimento de nervos cranianos	Frequente (60%)	Incomum (20%)
Alteração de sensibilidade	Frequente (70%)	Incomum (10%)
Dor	Frequente (70%)	Incomum
Disautonomia	Frequente	Rara
Reflexos profundos	Ausentes	Geralmente ausentes (preservados em 20%)
Eletroneuromiografia	Desmielinizante	Axonal

AIDP: polirradioculoneuropatia inflamatória desmielinizante aguda; AMAN: neuropatia axonal motora aguda.

pacidade de tossir, levantar a cabeça, levantar o cotovelo e assumir ortostase ou aumento das enzimas hepáticas.

Disfunção autonômica e complicações cardiovasculares

A disautonomia ocorre em até 70% dos pacientes com SGB e se manifesta comumente como taquicardia sinusal (mais comum), bradicardia, outras arritmias, retenção urinária, hipertensão alternando com hipotensão, hipotensão ortostática e sudorese excessiva. Quando a disautonomia se manifesta como taquicardia sustentada, geralmente nenhum tratamento é necessário. No entanto, eventos sustentados de bradicardia sintomática e assistolia podem requerer tratamento com atropina ou marca-passo. Medicações anti-hipertensivas endovenosas de curta duração (nitroprussiato) podem ser utilizadas para manejar episódios severos de hipertensão (pressão arterial média > 125 mmHg). Já para hipotensão, fluidos endovenosos (soro fisiológico) e medidas não farmacológicas (posição de Trendelenburg) frequentemente são úteis. Como regra geral, a orientação consiste em não tratar de forma agressiva a disautonomia devido a seu caráter flutuante.

Controle de dor

A presença de dor pode ocorrer em até 2/3 dos pacientes e frequentemente requer intervenção. Gabapentina e pregabalina podem ser usadas no controle de dor durante a fase aguda. Analgésicos simples e anti-inflamatórios também podem ser prescritos na tentativa de aliviar a dor desses pacientes.

Profilaxia de trombose venosa profunda

Recomenda-se a prescrição de heparina profilática e meias de compressão até que os pacientes sejam capazes de deambular de forma independente.

Reabilitação

O suporte multidisciplinar (fisioterapia, fonoaudiologia, nutrição e psicologia) é extremamente importante para o sucesso da reabilitação, devendo ser instituído na fase aguda do tratamento e mantido após a alta hospitalar.

Em relação à intervenção terapêutica medicamentosa, não se discute a necessidade do tratamento nos casos com grave acometimento motor (escore GBS de incapacidade ≥ 3 – ver Tabela 5). No entanto, nos casos leves a moderados, a decisão é mais controversa e muitos autores adotam conduta expectante. Existe uma tendência atual de também tratar os pacientes com escore GBS de incapacidade 2 (capazes de andar 10 metros ou mais sem ajuda, porém incapazes de correr).

Estudos têm demonstrado eficácia da plasmaférese (dividida em quatro a seis sessões em dias alternados) e da imunoglobulina intravenosa (0,4 g/kg/dia durante cinco dias consecutivos), com resultados equivalentes. Vale ressaltar que o tempo de instalação dos sintomas também é fundamental na determinação do tratamento, uma vez que os benefícios do mesmo foram demonstrados em pacientes com até quatro semanas do início dos sintomas (Tabela 4). Não há evidências em relação ao uso concomitante das duas terapias.

Independentemente do quadro clínico, recomenda-se observação hospitalar por no mínimo 14 dias para todos os pacientes com diagnóstico de SGB. Os pacientes que apresentam disautonomia e alteração das provas de função pulmonar devem ser internados em ambiente de terapia intensiva.

PROGNÓSTICO

Os fatores associados a um pior prognóstico de recuperação na SGB são:

- Idosos (idade > 60 anos).
- Evolução rápida dos sintomas (< 7 dias), com grave comprometimento motor.
- Necessidade de ventilação mecânica.
- Redução das amplitudes dos potenciais de ação muscular compostos (CMAP) na eletroneuro-

TABELA 4 Recomendações da AAN sobre tratamento da síndrome de Guillain-Barré (SGB) – 2003

Plasmaférese
Pacientes que não deambulam dentro de 4 semanas do início dos sintomas (A).
Pacientes que deambulam com auxílio dentro de 2 semanas do início dos sintomas (B).
Imunoglobulina
Pacientes que deambulam com auxílio dentro de 2 semanas do início dos sintomas (A).
Pacientes que deambulam com auxílio dentro de 4 semanas do início dos sintomas (B).
Corticosteroides
Não há recomendações para uso de corticoides na SGB (A).

miografia (< 20% do limite inferior da normalidade).

- História de gastroenterocolite precedendo os sintomas (*Campylobacter jejuni*).

É possível também usar escalas na primeira ou segunda semana de internação, a fim de avaliar o prognóstico de recuperação da marcha do paciente após seis meses do quadro clínico (Tabelas 5 e 6 e Figura 1).

TABELA 5 Escore GBS de incapacidade (realizar com duas semanas da admissão)

Escore GBS de incapacidade*	Quadro clínico
0	Assintomático
1	Apresenta sintomas leves e é capaz de correr
2	Anda 10 metros sem ajuda, mas não corre
3	Anda 10 metros com ajuda
4	Restrito ao leito ou cadeira de rodas
5	Suporte ventilatório em alguma parte do dia
6	Morte

TABELA 6 *Erasmus* GBS *Outcome Score* (EGOS)

	Categorias	Escore
Idade de início (anos)	> 60 anos 41-60 anos < 41 anos	1 0,5 0
História de diarreia prévia	Ausente Presente	0 1
Escore GBS de incapacidade (com duas semanas da admissão)	0 ou 1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
***Erasmus* GBS *Outcome Score* (EGOS)**		**1-7**

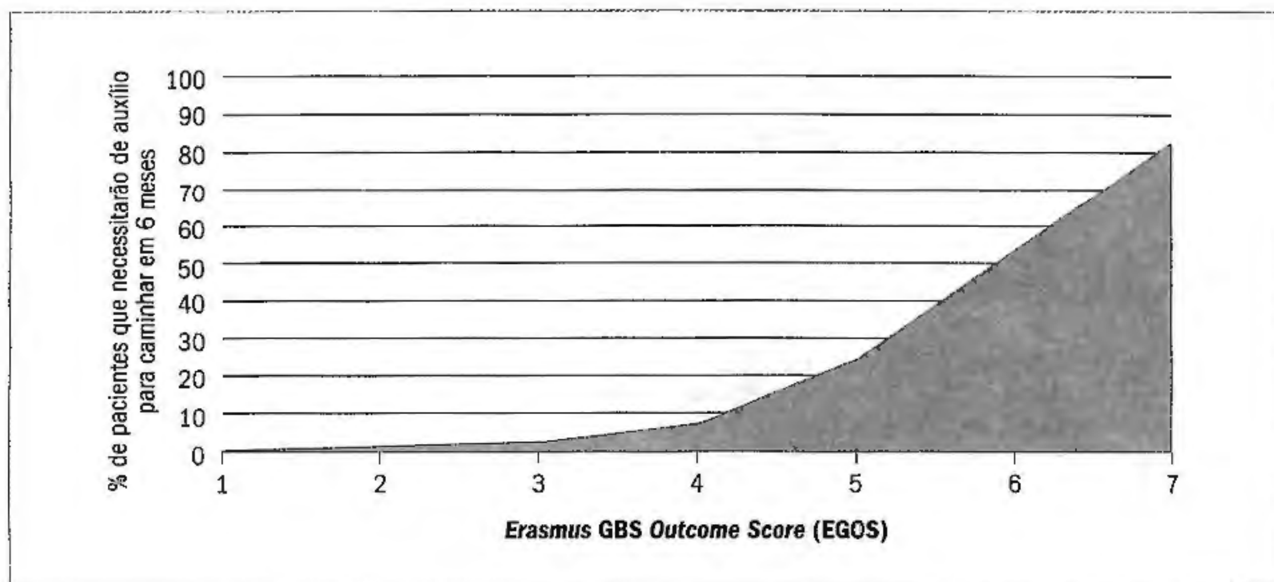


FIGURA 1 Avaliação prognóstica na síndrome de Guillain-Barré (SGB).

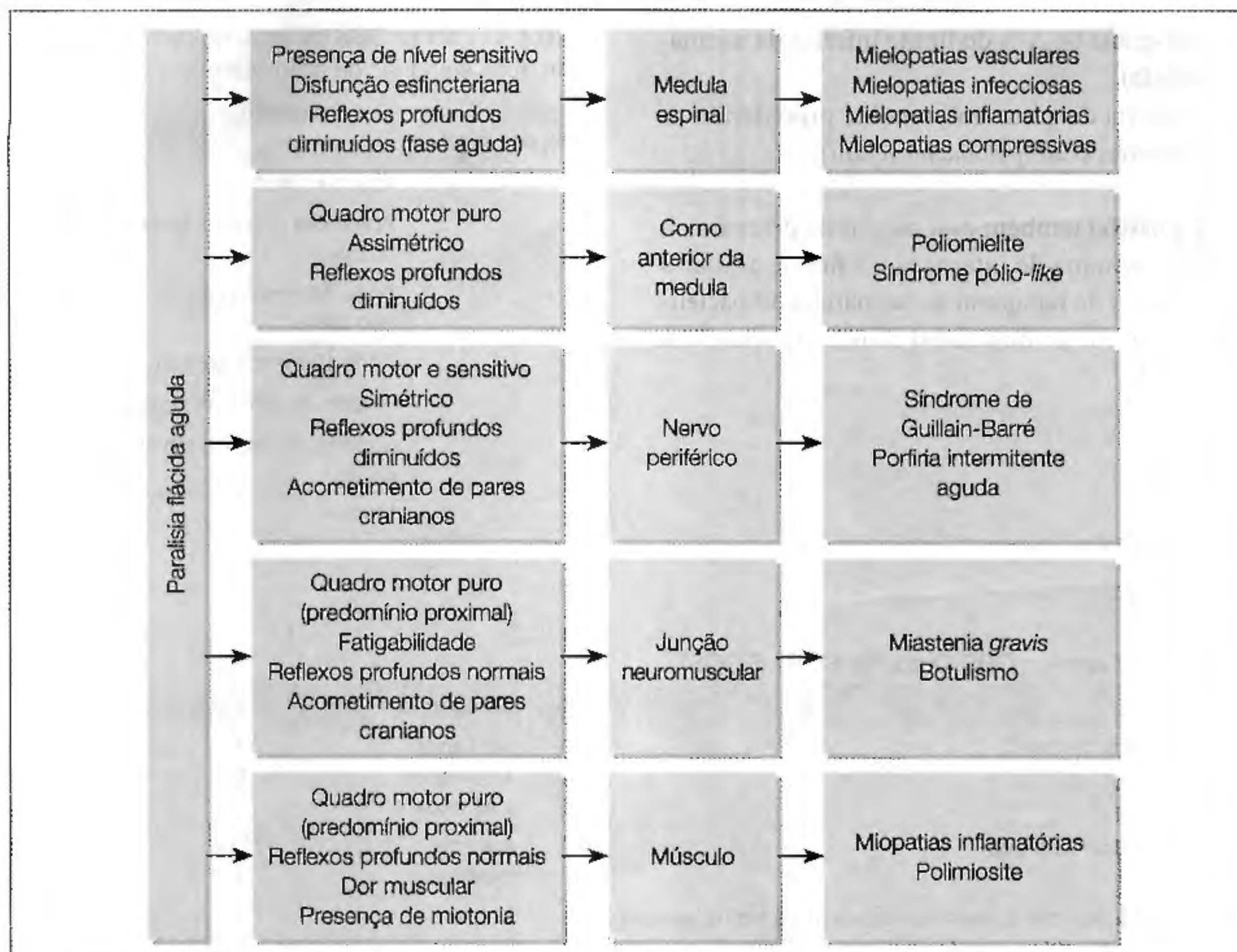


FIGURA 2 Diagnóstico topográfico e etiológico.

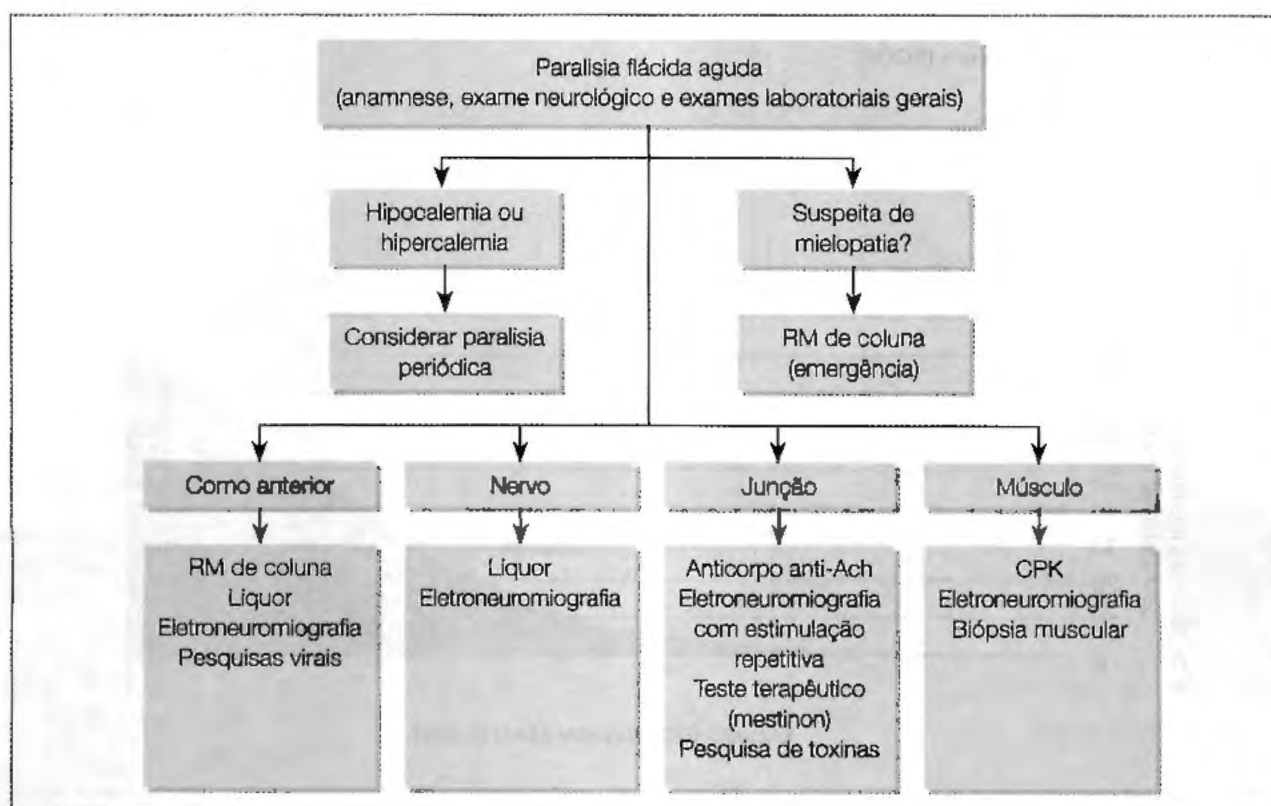


FIGURA 3 Abordagem do paciente com paralisia flácida aguda.
Ach: acetilcolina; CPK: creatinofosfoquinase; RM: ressonância magnética.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Amato AA, Greenberg SA. Inflammatory myopathies. Continuum (Minneap Minn). 2013;19(6):1615-33.
2. Burakgazi AZ, Höke A. Respiratory muscle weakness in peripheral neuropathies. J Peripher Nerv Syst. 2010;15:307-13.
3. Donofrio PD. Guillain-Barré syndrome. Continuum (Minneap Minn). 2017;23(5):1295-309.
4. Fokke C, et al. Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of Brighton criteria. Brain 2014. Jan;137(Pt 1):33-43.
5. Kaushik R, et al. Acute flaccid paralysis in adults: Our experience. J Emerg Trauma Shock. 2014;7:149-54.
6. Lawn ND, et al. Anticipating mechanical ventilation in Guillain-Barré syndrome. Arch Neurol. 2001;58(6):893-8.
7. Nicolle MW. Myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Continuum (Minneap Minn). 2016;22(6):1978-2005.
8. Van Koningsceld R, et al. A clinical prognostic scoring system for Guillain-Barré syndrome. Lancet Neurol. 2007. Jul;6(7):589-94.
9. Wakerley BR, et al. Mimics and chameleons in Guillain--Barré and Miller Fisher syndromes. Pract Neurol. 2015;15:90-9.
10. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. Lancet. 2016;388(10045):717-27.
11. Yuki N, Hartung HP. Guillain-Barré syndrome. N Engl J Med. 2012;366(24):2294-304.

71

Abordagem da primeira crise epiléptica

Gabriela Pantaleão Moreira
Lécio Figueira Pinto

Pontos importantes

- A crise epiléptica provocada é aquela gerada por uma disfunção aguda e habitualmente transitória do cérebro, originada por um fator não intrinsicamente neurológico.
- Crise sintomática aguda é aquela gerada por uma lesão neurológica aguda, que ocorre nos primeiros sete dias de instalação da afecção.
- Crise sintomática remota é aquela gerada a partir de uma lesão cerebral antiga (sequelar), de ocorrência tardia (classicamente, após sete dias da lesão).
- Epilepsia é uma doença cerebral caracterizada por uma predisposição sustentada a gerar crises epilépticas.
- O risco de uma crise recorrer é um dos principais parâmetros que contribuirão para decisões terapêuticas em médio e longo prazo.
- As crises espontâneas (não provocadas e não sintomáticas agudas) apresentam um risco maior de recorrência (30-50%).
- Exames laboratoriais visam à identificação de distúrbios hidroeletrolíticos e/ou metabólicos e de alterações sugestivas de processos infecciosos/inflamatórios.
- Exames de neuroimagem fazem parte da investigação de toda primeira crise epiléptica.
- Um resultado normal de eletroencefalograma (EEG) não exclui a possibilidade de o paciente ter apresentado crise ou de vir a apresentar novas, bem como não exclui um diagnóstico de epilepsia.
- A punção lombar para coleta do líquido cefalorraquidiano (LCR) deve sempre ser considerada na investigação de um paciente com primeira crise.
- A medicação indicada para abortar uma crise em curso será um benzodiazepínico.
- Indica-se fenitoína a pacientes com crises recorrentes ou que não apresentaram recuperação do nível de consciência após uma crise.

EPIDEMIOLOGIA

O risco de se apresentar ao menos uma crise epiléptica ao longo da vida é de 8 a 10% na população geral. Já o risco de ter epilepsia é estimado em 1 a 2%. Assim, nem toda pessoa que apresenta uma crise epiléptica tem diagnóstico de epilepsia. Ainda que seja um evento único, uma crise epiléptica é uma situação preocupante e pode ser sinal de alteração grave.

Geralmente, um paciente que experimenta uma primeira crise procura um serviço de emergência, principalmente na crise tônico-clônica generalizada. Crises de ausência ou de parada comportamental, por prescindirem de manifestações motoras mais significativas, chamam menos a atenção, sendo mais comum que o paciente procure auxílio médico apenas quando os eventos passam a se repetir ou se tornam mais intensos.

Crises epilépticas são causas recorrentes de procura do pronto-socorro por motivo neurológico, ficando atrás em frequência apenas para cefaleia e acidentes vasculares cerebrais (AVC).

DEFINIÇÕES E PRINCIPAIS CAUSAS

A crise epiléptica é a ocorrência de sinais e sintomas transitórios devido a atividade neuronal anormal, excessiva ou síncrona no cérebro. Essa alteração da atividade cerebral pode ter diversas etiologias. A investigação e a classificação da crise são necessárias para o correto manejo no pronto-socorro.

Alguns conceitos são relevantes no contexto de urgência e emergência e são abordados a seguir.

Crise provocada

É aquela gerada por uma disfunção aguda e habitualmente transitória do cérebro, afetando a excitabilidade neuronal. É provocada por um fator não intrinsecamente neurológico, ou seja, tem fator causal identificável, que pode ser uma condição clínica ou sistêmica (Tabela 1).

Apesar de não haver valores exatos a partir dos quais distúrbios hidroeletrolíticos e glicêmicos desencadeiam uma crise epiléptica, propõem-se alguns limites de corte (Tabela 2). O objetivo de trazer essa informação é destacar que alterações laboratoriais sutis podem até contribuir para um menor limiar para crises, porém devem ser relativizadas, pois não são suficientes para provocar crises em um cérebro hígido. Quanto mais alterado em relação ao valor normal, maior a chance de que determinado parâmetro esteja implicado na geração de um evento epiléptico provocado.

É preciso ressaltar que, apesar de ser mais comum que uma crise provocada seja generalizada, distúrbios da glicemia podem ocasionar crises com semiologia focal.

TABELA 1 Principais causas clínicas de crises sintomáticas agudas

▪ Crise febril na infância – não vale para adultos!
▪ Alterações eletrolíticas (Na, Ca, P e Mg)
▪ Hipoglicemia, hiperglicemia não cetótica
▪ Alterações metabólicas: uremia, síndrome do desequilíbrio na diálise, insuficiência hepática
▪ Sepse ou infecções de focos não neurológicos
▪ Abstinência de álcool e drogas (benzodiazepínicos e barbitúricos)
▪ Abuso de drogas lícitas e ilícitas (anfetaminas, cocaína)
▪ Medicações que potencialmente podem reduzir limiar convulsivo:
– Analgésicos: tramadol, fentanil
– Antibióticos: carbapenêmicos, cefalosporinas, isoniazida, penicilina
– Antidepressivos: amitriptilina, bupropiona
– Antipsicóticos: haloperidol, clorpromazina, olanzapina, clozapina
– Quimioterápicos: metotrexate, clorambucil, vincristina
– Broncodilatadores: aminofilina, teofilina
– Simpatomiméticos: efedrina, terbutalina
– Anestésicos locais: lidocaína, bupivacaína

TABELA 2 Valores de corte propostos para crises provocadas nas alterações hidroeletrolíticas e metabólicas mais frequentes

Parâmetro	Valores de corte
Glicemia	< 36 ou > 450 mg/dL
Sódio	< 115 mg/dL
Cálcio	< 5,0 mg/dL
Magnésio	< 0,8 mg/dL
Creatinina	> 10 mg/dL

Crise sintomática aguda

É a crise gerada por uma lesão neurológica aguda (Tabela 3), que ocorre nos primeiros sete dias de instalação da afecção. Pode ser atribuída a uma patologia de instalação essencialmente aguda (como hematoma subdural ou AVC) ou a um período de atividade de doença em curso (p. ex., vasculite de sistema nervoso central, neuroinfecções).

Crise sintomática remota

É a crise gerada a partir de uma lesão cerebral antiga, sequelar, que leva à ocorrência de uma crise epiléptica tardia (classicamente, após sete dias da lesão). Nesse caso, considerando que não houve outros fatores predispondo à crise e que o paciente apresenta lesão encefálica estabelecida, o risco de recorrência é alto e, portanto, ele se enquadrará no diagnóstico de epilepsia, conforme será discutido adiante. A Tabela 4 resume as principais causas dessa categoria.

Epilepsia

A epilepsia é uma doença cerebral caracterizada por uma predisposição sustentada a gerar crises

TABELA 3 Principais causas de crise sintomática aguda

▪ Hemorragia cerebral (hematoma intraparenquimatoso ou hemorragia subaracnóidea)
▪ Traumatismo cranioencefálico (TCE)
▪ Isquemia cerebral
▪ Meningoencefalite
▪ Abscessos cerebrais
▪ Infecções parasitárias (p. ex., cisticercosa, toxoplasmose)
▪ Trombose venosa cerebral (TVC) – pode causar infartos venosos e hemorragias subaracnóideas
▪ Síndrome da encefalopatia posterior reversível (do inglês, PRES)
▪ Encefalites inflamatórias ou imunomediadas
▪ Anóxia cerebral

TABELA 4 Principais causas de crise sintomática remota

▪ Sequela de isquemia cerebral
▪ Sequela de hemorragia cerebral
▪ Traumatismo cranioencefálico (TCE) prévio, com lesão sequelar no parênquima cerebral
▪ Neurocirurgia prévia com área de encefalomalácia
▪ Sequela de infecções do sistema nervoso central (SNC)

epilépticas, na qual devem ser consideradas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais das crises. Essa definição requer a ocorrência de ao menos uma crise, desde que seja possível configurar que o paciente apresenta chance de ter novos eventos. Assim, o risco de recorrência de uma crise epiléptica é fundamental para que seja definido o diagnóstico da doença.

Do ponto de vista prático, a epilepsia pode ser definida como doença cerebral que se enquadra em uma das três situações (Tabela 5).

TABELA 5 Definição de epilepsia (*International League Against Epilepsy* – ILAE)

▪ Ao menos duas crises epilépticas não provocadas (ou reflexas) ocorrendo em intervalo superior a 24 horas
▪ Uma crise não provocada (ou reflexa) e probabilidade de crises subsequentes que seja semelhante ao risco geral de recorrência após duas crises não provocadas, ocorrendo nos próximos 10 anos (pelo menos 60%)
▪ Diagnóstico de uma síndrome epiléptica conhecida

Risco de recorrência

O risco de uma crise recorrer é um dos principais parâmetros que contribuirão para decisões terapêuticas em médio e longo prazo e já pode ser estimado a partir do atendimento inicial do paciente.

Sabe-se que a ocorrência de mais de uma crise em um intervalo de 24 horas não aumenta a chance de recorrência futura quando se compara à ocorrência de crise única.

As crises provocadas têm risco quase nulo de recorrer, desde que o fator causal seja resolvido e não se repita.

As crises sintomáticas agudas também guardam baixo risco de recorrência, sendo este estimado em 3-10%, segundo estudos populacionais e metanálises.

Já as crises sintomáticas remotas têm maior risco de ocorrerem novamente, já que, conforme será discutido mais adiante, acontecem em um paciente com história prévia de insulto neurológico e, potencialmente, com alteração sequelar em exame de imagem do encéfalo.

O risco pode variar de acordo com as causas da crise. A Tabela 6 mostra a diferença entre crises sintomáticas agudas e crises sintomáticas remotas no que diz respeito ao risco de recorrência em etiologias de AVC, traumatismo cranioncefálico (TCE) e infecções no sistema nervoso central (SNC). Observe que o risco de recorrência quando a crise acontece na fase aguda ainda pode ser considerado baixo, exceto quando a causa é AVC. Entretanto, se a crise acontece após a fase aguda, o risco se eleva, de modo que o paciente é considerado portador de epilepsia.

As crises espontâneas (não provocadas e não sintomáticas agudas) apresentam um risco maior, entre 30 e 50%, de recorrência. A princípio, essas crises não levam necessariamente ao diagnóstico de epilepsia, a menos que o paciente tenha fatores conbecidos que aumentem seu risco de ter novas crises espontâneas. Se, mediante avaliação clínica e de exames, for possível pressupor risco elevado de recorrência, mesmo após uma única crise, não há necessidade de esperar novos eventos para estabelecer condutas terapêuticas.

Após uma segunda crise não provocada, o risco estimado de um novo evento eleva-se para 70 a 80%, o que leva a um diagnóstico de epilepsia.

Predizendo o risco de recorrência após crise única não provocada

Quando o paciente apresenta apenas uma crise, porém não provocada por condições clínicas e não justificada por patologias neurológicas agudas, deve-se tentar estimar o risco de recorrência conforme alguns dados de história clínica e exames complementares. Os principais fatores associados à recorrência de crises e o aumento do risco relativo estão dispostos na Tabela 7.

TABELA 6 Risco de recorrência segundo etiologia e tempo (aguda × remota)

Etiologia	Risco de recorrência	
	Sintomática aguda	Sintomática remota
AVC	33,0%	71,5%
TCE	13,4%	46,6%
Infecção do SNC	16,6%	63,5%

AVC: acidente vascular cerebral; SNC: sistema nervoso central; TCE: traumatismo cranioencefálico.

TABELA 7 Principais preditores de recorrência de crises e aumento do risco relativo

Principais preditores de recorrência	Risco de recorrência	Aumento do risco relativo × controles
Lesão cerebral prévia (sequelas de TCE, AVC, neoplasias cerebrais etc.) – pacientes com crise sintomática remota (que passarão a ter o diagnóstico de epilepsia)	▪ Em 1 ano – 26% ▪ Em 3 anos – 41% ▪ Em 5 anos – 48%	2,55 (IC 95% 1,44-4,51)
EEG	▪ Normal – 30% ▪ Anormalidade não epileptiforme – 45% ▪ Anormalidade epileptiforme – 60%	2,16 (IC 95% 1,07-4,38)
Anormalidade em neuroimagem (que possa estar potencialmente implicada na gênese da crise)	–	2,44 (IC 95% 1,09-5,44)
Crise noturna (durante o sono)	–	2,1 (IC 95% 1,0-4,3)

Adaptada de Shinnard et al. Pediatrics (1996); Academia Americana de Neurologia (2015). AVC: acidente vascular cerebral; EEG: eletroencefalografia; TCE: traumatismo cranioencefálico.

Outros fatores também associados a maior risco de recorrência de crises epilépticas, porém com menor evidência estão dispostos na Tabela 8.

ABORDAGEM AO PACIENTE COM PRIMEIRA CRISE EPILÉPTICA

Anamnese

A história clínica é, de fato, a principal etapa para o manejo do paciente. Ela deve ser bastante minuciosa, visando caracterizar adequadamente o evento paroxístico. Os principais objetivos durante a anamnese são:

- Corroborar suspeita de evento de natureza epiléptica.
- Levantar suspeita acerca de possíveis diagnósticos diferenciais (Tabelas 9 e 10).
- Identificar possíveis doenças clínicas e/ou neurológicas agudas que possam ser implicadas na etiologia do evento.

TABELA 8 Fatores associados a maior chance de recorrência de crises após uma primeira crise espontânea

Principais (maior evidência)	Secundários
História prévia de insulto ao SNC	Crise de início focal
Lesão presumivelmente epileptogênica em exame de imagem	Exame neurológico anormal
EEG com atividade epileptiforme	História familiar de epilepsia
Crise ocorrida durante o sono	Presença de paralisia de Todd

EEG: eletroencefalografia; SNC: sistema nervoso central.

TABELA 9 Principais diagnósticos diferenciais de crises epilépticas

▪ Síncope e outras causas cardiológicas (Tabela 10)
▪ Amnésia global transitória
▪ Aura de enxaqueca
▪ Ataque isquêmico transitório, em especial *limb shaking* (fenômenos motores em paciente com isquemia transitória)
▪ Ataques de pânico
▪ Narcolepsia e outros distúrbios do sono
▪ Distúrbios paroxísticos do movimento (discinesias)
▪ *Delirium*
▪ Crises não epilépticas psicogênicas (CNEP)

- Reconhecer dados de história que sugiram uma possível síndrome epiléptica.

Na Tabela 11 estão algumas perguntas centrais para direcionar a avaliação diagnóstica do paciente.

Sempre que possível, uma testemunha do evento deve ser também entrevistada. Quando o paciente tem o evento na presença de terceiros que são os mesmos que o acompanham durante o atendimento, essa tarefa é fácil. Entretanto, se o paciente estava sozinho durante a crise ou foi resgatado de ambiente público sem acompanhantes, uma descrição completa do episódio não será possível. Isso porque é comum que tenha havido ao menos um período de comprometimento da consciência, e quaisquer manifestações que tenham ocorrido durante esse período (clonias, automatismos, fala) não poderão ser informadas pelo paciente.

TABELA 10 Características diferenciais entre síncope e crise epiléptica

	Síncopes	Crises TCG
Ocorrência	Circunstanciais	Espontâneas
Duração*	< 30 s	1-2 min
Evento precipitante	50% dos casos	É comum não haver nenhum
Queda	Flácida ou rígida	Rígida
Convulsões	80% são breves, arrítmicas, multifocais ou generalizadas	2-3 min, rítmicas, generalizadas
Olhos	Abertos; desvio para cima ou para o lado transitório	Abertos; desvio sustentado por alguns segundos
Alucinações	Tardias	Podem preceder crises TCG (aura olfativa, gustativa, sensações psíquicas)
Cor da face	Pálida	Cianótica
Hipersalivação, sialorreia	Ausente	Comum
Incontinência	Comum	Comum
Mordedura de língua	Rara	Comum
Tempo para recuperação	< 30 s, sem comprometimento da consciência após término	1-2 min, sendo comuns confusão e sonolência pós-ictal

Obs.: apesar de a história clínica ser o principal instrumento para guiar a diferenciação entre síncopes e crises, pode ser difícil, na prática clínica, julgar determinados eventos, pois as características deles se sobrepõem. É comum o termo "síncope convulsiva" para os casos de síncope que envolvem abalos motores ou mioclonias (podem ocorrer em até 90% dos casos). Não há maior risco para epilepsia ou crise epiléptica caso a síncope apresente essas características.

* Duração do evento e gravidade da perda de consciência não aumentam a acurácia diagnóstica. TCG: tônico-clônicas generalizadas.

TABELA 11 Roteiro de perguntas para direcionar anamnese de uma primeira crise epiléptica

- Qual o primeiro sinal ou sintoma (referido pelo paciente e/ou presenciado por testemunha)?

Obs.: o sinal ou sintoma clínico mais precoce é o que tem maior relevância para localizar a provável área cerebral de origem da crise.

- Qual a sequência de eventos durante a crise (p. ex., primeiro houve interrupção do comportamento, seguida de movimentos mastigatórios e versão cefálica; mioclonias seguidas de perda de consciência e abalos generalizados)?

- Quanto tempo durou a crise?

Obs.: é muito comum um tempo referido excessivamente longo. A ansiedade de presenciar uma crise leva a uma percepção aumentada do tempo de duração. Alternativamente, o tempo de recuperação, isto é, o tempo até "voltar ao normal", pode ser incluído, sendo referido um tempo que não representa apenas a crise, mas também o período pós-ictal agregado.

- Ficou confuso ou sonolento após o término da crise? Em quanto tempo voltou ao normal? Houve afasia durante ou após a crise?

Obs.: a presença de afasia pode ajudar na lateralização do evento – em geral, a presença de afasia denota crises envolvendo o hemisfério dominante.

- Quais as condições em que ocorreram eventos precipitantes?
  - Em vigília ou durante o sono?
  - Durante atividades físicas ou esforço?
  - Teve privação de sono na noite anterior?
  - Uso de álcool e/ou outras substâncias? Abstinência?
  - Ambiente com estimulação luminosa intermitente?
  - Durante refeição ou alguma outra atividade específica?
  - Houve cefaleia súbita associada?
  - Trauma craniano imediatamente antes do evento?
  - Usou nova medicação por algum motivo médico ou houve alteração de dose de remédios em uso?

Também é importante questionar ativamente sobre a presença de crises prévias, mesmo que sutis. Para isso, pode-se oferecer opções aos pacientes, descrevendo paradas comportamentais e automatismos, que muitas vezes podem ter passado despercebidos, pois não são reconhecidos como "crises" ou "convulsões" por grande parte dos pacientes. É comum encontrar história de pelo menos uma crise

anterior em aproximadamente 50% dos pacientes após uma suposta primeira crise referida. Esse dado é fundamental, pois uma segunda crise não acarreta um risco de recorrência significativo o suficiente para considerar o diagnóstico de epilepsia. Com base nisso, deve-se iniciar terapia anticonvulsivante.

Consideremos como exemplo um adolescente com crise tônico-clônica generalizada (CTCG) que, após noite de privação de sono e libação alcoólica, procura atendimento de urgência por conta de ter tido a primeira crise. Questionado ativamente, o paciente informa que costuma apresentar "choquinhos" nos membros superiores quando acorda pela manhã, chegando a derrubar objetos, principalmente se está muito cansado. Essa história ilustra um provável quadro de epilepsia mioclônica juvenil – o paciente teve uma primeira CTCG após desencadeantes típicos, porém, já vinha tendo mioclonias há mais tempo.

Antecedentes patológicos pessoais, como crises febris na infância, complicações perinatais, trauma craniano ou AVC prévios e doenças sistêmicas associadas (neoplasias, imunodeficiências, doenças autoimunes etc.) são importantes para ajudar a estabelecer um possível diagnóstico etiológico.

História familiar de crises e/ou de epilepsia também deve ser questionada quando possível.

Exame físico

O exame inicial é semelhante ao de qualquer paciente em avaliação de urgência, devendo estar voltado para a identificação de sinais de instabilidade clínica.

Pesquisa de sinais de hipotensão postural pode ser adequada conforme a suspeita clínica de síncopes como diagnóstico diferencial dos eventos referidos. Estigmas de trauma podem ser úteis na ausência de informante ou testemunha do evento.

O exame neurológico deve ser detalhado, com enfoque para:

- Nível e conteúdo de consciência.
- Linguagem (capacidade de nomear objetos, manter discurso, compreensão de comandos e perguntas).
- Presença de sinais focais – déficits motores, sensitivos e atencionais (heminegligência). Tais déficits podem corresponder à paralisia de Todd (déficit pós-ictal, reversível e transitório), a sinais de patologias neurológicas agudas ou a sequelas prévias.
- Fundo de olho.
- Rigidez de nuca.

Exames complementares

Exames laboratoriais

Inicialmente, visam à identificação de distúrbios hidroeletrolíticos e/ou metabólicos e de alterações sugestivas de processos infecciosos/inflamatórios, devendo fazer parte da rotina de avaliação de uma primeira crise (Tabela 12).

A dosagem de creatinofosfoquinase (CPK) pode estar aumentada no caso de crises com manifestações motoras significativas. Entretanto, pode também estar aumentada por outros fatores (p. ex., trauma e medicações de uso intramuscular). Além disso, um valor normal não descarta que o paciente tenha tido crises, mesmo se do tipo TCG. Assim, seu resultado não altera o raciocínio clínico diagnóstico ou terapêutico.

Outros exames, como sorologias virais, autoanticorpos e nível sérico de fármacos antiepilépticos podem ser empregados, conforme suspeita clínica. Tais exames não são disponíveis de forma imediata ou no âmbito da urgência, mas seus resultados podem ser úteis para a investigação subsequente do caso.

Neuroimagem

Exames de neuroimagem fazem parte da investigação de toda primeira crise epiléptica. A tomografia

TABELA 12 Exames laboratoriais na investigação de primeira crise

■ Glicemia
■ Eletrólitos: sódio, magnésio, cálcio e fósforo
■ Hemograma
■ VHS e PCR
■ Ureia e creatinina
■ TGO, TGP, amônia
■ Gasometria
■ CPK
■ HIV e outras sorologias
■ Pesquisas de doenças autoimunes (FAN, anticardiolipina, anticoagulante lúpico etc.)
■ Toxicologia
■ Nível sérico de fármacos antiepilépticos (quando apropriado)

CPK: creatinofosfoquinase; FAN: fator antinúcleo; PCR: proteína C-reativa; TGO: transaminase glutâmico-oxalacética; TGP: transaminase glutâmico-pirúvica; VHS: velocidade de hemossedimentação.

computadorizada (TC) do crânio é o exame mais acessível e de rápida execução, devendo ser realizada em todos os pacientes. O uso de contraste é recomendado, quando não houver contraindicações. Alguns dados clínicos devem ser observados, pois fazem aumentar a suspeição de uma lesão cerebral aguda (Tabela 13).

A ressonância magnética (RM) é importante principalmente nas crises de início focal ou quando não há causa identificada (crises espontâneas). Na maioria dos casos, poderá ser feita em nível ambulatorial, como parte da investigação de um possível diagnóstico de epilepsia (Tabela 14). No entanto, se ainda houver suspeita de lesão neurológica aguda como fator causal para a primeira crise, após uma TC de crânio normal, o paciente deve ser submetido à RM ainda no contexto de urgência, em âmbito hospitalar. Isso se aplica, por exemplo, a casos em que há suspeita de encefalites imunomediadas, meningoencefalite herpética com TC inalterada e eventos isquêmicos agudos não evidenciados pela TC, entre outros.

Eletroencefalograma (EEG)

É um exame que avalia a atividade elétrica cerebral e, por isso, faz parte da avaliação de uma primeira crise epiléptica. Estima-se que 23% dos exames de EEG feitos após primeira crise são anormais e, se realizados nas primeiras 24-48 h após o evento, até 70% serão anormais.

TABELA 13 Principais fatores de risco para suspeição clínica de patologia neurológica aguda

Febre: considerar possibilidade de encefalites/meningoencefalites infecciosas
Imunodeprimidos (HIV, transplantados, em uso de corticosteroide): maior predisposição a infecções do SNC, como neurotoxoplasmose e meningoencefalites
História de TCE
Anticoagulação
História de neoplasia: considerar possibilidade de metástases de SNC ou mesmo carcinomatose meníngea
Sinais neurológicos focais (antes ou após a crise) ou fundo de olho com sinais de papiledema
Crises com manifestação motora focal
Alteração do nível de consciência
Cefaleia persistente
Idade > 40 anos

SNC: sistema nervoso central; TCE: traumatismo cranioencefálico.

TABELA 14 Causas de epilepsia estrutural identificadas por ressonância magnética de encéfalo

Displasias corticais focais
Esclerose de hipocampo
Malformações do desenvolvimento cortical (polimicrogiria, lisencefalia, heteropia nodular periventricular)
Neoplasias de sistema nervoso central (p. ex., gliomas de baixo grau, hamartoma hipotalâmico)
Esclerose tuberose

Um resultado normal de EEG não exclui que o paciente tenha apresentado ou venha a apresentar novas crises, bem como não exclui um diagnóstico de epilepsia se houver essa suspeita clínica.

Entre as alterações possíveis no EEG, existem anormalidades não epileptiformes (como alentecimento da atividade de base, descrito como surtos de ondas lentas ou desorganização da atividade elétrica cerebral) e as anormalidades epileptiformes; estas descritas como paroxismos epileptiformes (ondas agudas, espículas, ondas lentas agudizadas, complexos de espícula-onda, ritmo rápido etc.).

A presença de paroxismos epileptiformes não significa crise epiléptica e nem necessariamente epilepsia. Eles são marcadores da doença, mas podem estar presentes em indivíduos que nunca tiveram uma crise; por isso, isoladamente, não são indicativos da necessidade de se instituir tratamento anticonvulsivante.

No contexto da primeira crise, o EEG pode contribuir para:

- Classificar as crises (focal × generalizada), quando a história clínica não foi suficientemente esclarecedora.
- Identificar síndromes epilépticas específicas (principalmente as epilepsias generalizadas idiopáticas da infância e adolescência, que têm achados típicos de EEG).
- Estimar o risco de recorrência, já que um EEG alterado representa maior risco de recorrência (útil para decisão terapêutica).

O EEG deve respeitar algumas condições técnicas para que seu resultado seja considerado satisfatório (Tabela 15). Tais condições, conforme apresentadas na tabela, aplicam-se a um exame de rotina, com paciente consciente. Se houver rebaixamento do nível de consciência ou confusão mental, o exame deverá ter registro mais prolongado,

preferencialmente com registro concomitante de vídeo pela possibilidade de estado de mal epiléptico ou de crises reentrantes (ver capítulo "Abordagem ao estado de mal epiléptico").

Exame do líquido cefalorraquidiano (LCR)

A punção lombar para coleta do LCR deve sempre ser considerada na investigação de um paciente com primeira crise, sendo obrigatória se houver suspeita de infecção do SNC ou de neoplasia e em pacientes com imunossupressão (HIV, transplantados e aqueles com doença autoimune). Devem ser afastadas contraindicações, como lesão intracraniana com efeito de massa, coagulopatia (em especial pelo uso de anticoagulantes ou plaquetopenia), lesões cutâneas lombares extensas ou alterações anatômicas significativas no local de punção.

Nos casos de primeira crise, o LCR só deverá ser coletado após o exame de imagem.

Em situações em que não há causa definida para a crise, o exame do LCR também poderá ser útil, podendo ser particularmente importante na investigação de doenças imunomediadas.

Outros exames

Outros exames podem ser considerados em casos selecionados, como rastreio toxicológico na suspeita de intoxicação exógena e pesquisa de autoanticorpos no LCR, entre outros.

A dosagem de prolactina, citada em algumas fontes bibliográficas, pode ser empregada. O hormônio pode estar aumentado nas crises tônico-clônicas generalizadas, entretanto a sensibilidade é, no geral, baixa (34-100%), não podendo ser utilizada para descartar etiologia epiléptica quando está normal.

TABELA 15 Condições técnicas ideais do eletroencefalograma (EEG) de rotina

▪ Duração mínima: 20-30 minutos
▪ Registro em vigília, sonolência e sono
▪ Métodos de ativação (exceto se o paciente apresenta contraindicação): abertura e fechamento ocular; fotoestimulação intermitente; hiperpneia e privação de sono (orientada no preparo do exame)

Obs.: é comum que o EEG não esteja disponível para realização no pronto-socorro. Na maior parte dos casos, é um exame que poderá ser realizado ambulatorialmente para investigação, se o paciente estiver com nível de consciência normal e não houver suspeita de causas agudas neurológicas.

TRATAMENTO

Abordagem inicial

Frequentemente, o paciente chega ao pronto-socorro após o termino da crise, podendo estar ainda confuso ou totalmente recuperado.

Se o paciente chega ainda em crise, medidas de suporte de vida, com monitorização de sinais vitais, aferição da glicemia capilar, avaliação de vias aéreas e estabelecimento de acesso periférico estão indicadas. Além disso, durante o atendimento inicial, a coleta de sangue para iniciar investigação laboratorial já deverá ser realizada.

Ainda quando o paciente chega em crise, deve ser instituído tratamento de urgência. A medicação indicada para abortar uma crise em curso será um benzodiazepínico. As recomendações para uso no Brasil são:

- Diazepam intravenoso (IV): dose inicial de 10 mg para adultos; 0,15 a 0,2 mg/kg/dose para crianças ou pacientes com menor peso, podendo ser repetida dose adicional, se necessário (até duas vezes).
- Midazolam intramuscular (IM): dose inicial de 10 mg se > 40 kg; reduzir para 5 mg se peso entre 13 e 40 kg; não há recomendação para repetição.

Preferencialmente, a administração do benzodiazepínico deve ser feita já pela equipe de resgate em ambiente pré-hospitalar, o que reduz a chance de complicações.

Quando instituir tratamento profilático para novas crises

Nos casos de crise provocada, tendo sido resolvido o fator causal, como uma hipo/hiperglicemia, por exemplo, é possível que o paciente não precise fazer uso de qualquer anticonvulsivante. Entretanto, se houver uma causa de resolução menos imediata, como por exemplo um quadro de sepse em que o paciente permaneceu com disfunção neurológica durante um período da internação, ou mesmo se houver uma lesão cerebral aguda (TCE, AVC), recomenda-se o uso por tempo limitado de um antiepiléptico. A princípio, sugere-se um tempo médio de 12 semanas após resolução do quadro agudo. Após esse período, deve ser considerada a retirada gradual do fármaco se o paciente não apresentar novos episódios (p. ex., crises sintomáticas remotas).

Atenção!

Uso da fenitoína

- Não deve ser iniciada de rotina para qualquer paciente com uma primeira crise.
- Sua indicação é para pacientes com crises recorrentes ou que não apresentaram recuperação do nível de consciência após uma crise (suspeita de estado de mal epiléptico não convulsivo).
- Dose de ataque: 15-20 mg/kg de peso, diluídos em soro fisiológico 0,9% e administrada em bomba de infusão a uma velocidade de 50 mg/min, com uso de filtro de linha.
- Idosos e cardiopatas ou antecedente de arritmia: a velocidade pode ser de 20-25 mg/min.
- Deve ser administrada sempre com paciente em decúbito e com monitorização de frequência cardíaca e pressão arterial.
- Principais efeitos colaterais: ardência e desconforto no local da infusão; bradiarritmias e hipotensão; bloqueio atrioventricular; tontura e náuseas; ataxia e nistagmo.

Obs.: se o paciente for alérgico à fenitoína, outras opções de drogas de uso parenteral devem ser consideradas para prevenir recorrências de crises agudas. O fenobarbital e o valproato de sódio (atualmente indisponível, pois sua produção foi descontinuada no Brasil) são opções possíveis. Atualmente, no Brasil, temos também a lacosamida IV como opção. Caso o paciente apresente crises recorrentes, mas sem alteração de nível de consciência (p. ex., crises focais perceptivas) e não possa utilizar nenhuma droga IV disponível, é possível considerar a administração de um antiepiléptico que possa ser rapidamente titulado por via enteral. Como drogas úteis nesse contexto, pode-se citar levetiracetam, topiramato, valproato de sódio e benzodiazepínicos.

Se houve uma causa aguda neurológica e esta deixou sequelas estruturais, como uma área de encefalomalácia de um AVC ou TCE, é possível que essa lesão sirva de substrato epileptogênico no futuro (conforme apresentado na Tabela 6). Isso não impede que o anticonvulsivante seja retirado, porém, idealmente, o paciente deverá passar por um seguimento neurológico e realizar novos exames de imagem e EEG, de modo que o risco de recorrência seja avaliado antes de se considerar a suspensão.

Se o paciente, após a primeira crise, não teve um fator causal agudo identificado, a decisão por instituir tratamento com fármaco antiepiléptico em longo prazo deve levar em conta o risco de recorrência, as consequências sociais e profissionais de uma nova crise, a eficácia esperada do tratamento proposto, bem como seus possíveis efeitos colaterais.

Assim, consideremos, por exemplo, um paciente que apresenta uma primeira crise não provocada e que tem exames de imagem e de EEG normais, mas que trabalha como motorista de transporte público ou como segurança noturno. Apesar de um menor risco teórico de recorrência, uma nova crise poderia ser catastrófica para si mesmo ou para terceiros, já que implicaria risco de lesão grave. O contexto social profissional deve, portanto, ser levado em consideração para a decisão terapêutica. Além disso, sabe-se que iniciar uma medicação antiepiléptica reduz em 35% o risco absoluto de uma segunda crise nos próximos dois anos, mas não muda a história natural da epilepsia (não previne refratariedade nem aumenta chance de remissão das crises). Mesmo assim, diminuir a incidência de crises mais precocemente pode ser benéfico ao implicar menor restrição para dirigir veículos e menor risco de acidentes nesse período.

Do ponto de vista da tolerabilidade ao tratamento medicamentoso, a incidência de efeitos colaterais é de 7-31% para os fármacos antiepilépticos de primeira geração (fenitoína, fenobarbital, carbamazepina e lamotrigina), sendo a maior parte desses efeitos leve e reversível. Em alguns casos, os efeitos adversos podem ser limitantes, inviabilizando o uso de determinado medicamento. Além disso, alguns efeitos colaterais podem acarretar piora substancial da qualidade de vida e do rendimento cognitivo, conforme o fármaco selecionado. Assim, o possível impacto de determinada medicação também deve ser levado em consideração para a decisão de instituir terapia anticonvulsivante.

SITUAÇÕES ESPECIAIS

Idosos

Pacientes com primeira crise após 60 anos sempre devem ser considerados como portadores de lesão estrutural nova em potencial, o que motiva investigação complementar mais detalhada e, possivelmente, RM de encéfalo ainda no contexto agudo.

A principal causa de crises sintomáticas nessa população é doença cerebrovascular, incluindo as isquemias subclínicas e sutis, mais bem identificadas na ressonância magnética.

Mesmo quando a semiologia é de crise tônico-clônica generalizada, as crises no idoso devem ser presumidas como de início focal, perseguindo-se o diagnóstico de uma potencial lesão estrutural.

Por fim, ressalta-se que o risco de recorrência é mais elevado nessa faixa etária, uma consequência das causas mais prevalentes, que incluem insulto neurológico prévio ou agudo. Desse modo, o tratamento anticonvulsivante após uma primeira crise deve ser considerado.

Escapes de crises em pacientes previamente epilépticos

A principal causa de escape de crises em um paciente sabidamente epiléptico e previamente bem controlado é a perda de aderência ao tratamento. Isso pode acontecer porque o paciente esquece doses, descontinua a medicação por efeitos adversos ou não consegue adquiri-la. Alternativamente, pode ocorrer escape de crises durante uma mudança no esquema posológico ou por interação medicamentosa nova, alterando o nível sérico dos anticonvulsivantes e, portanto, a eficácia da dose em uso.

Nesse cenário, dosar nível sérico dos medicamentos pode ser útil no próprio contexto de urgência, a fim de confirmar aderência. Além disso, é recomendado avaliar presença de alterações metabólicas e de distúrbios hidroeletrolíticos, glicêmicos e/ou infecciosos que possam estar se sobrepondo ao quadro e contribuindo para descompensar o controle de crises.

Casos de epilepsia de difícil controle, com refratariedade já conhecida ao tratamento medicamentoso, devem ser encarados com algumas particularidades. É preciso sempre questionar se a crise teve semiologia habitual e qual a frequência prévia de crises desses pacientes. Nem sempre é preciso modificar o tratamento em caráter de urgência se o evento está dentro do esperado para o paciente, entendendo que as crises ocorrem de maneira aleatória, com flutuação na frequência.

O tratamento em caso de escape de crises deve ser individualizado. É possível ajustar a dose das medicações em uso, reestabelecer tratamento se ele foi abandonado pelo paciente ou mesmo considerar associar nova droga – benzodiazepínicos podem ser uma boa opção pelo rápido efeito e boa eficácia, com preferência para clobazam.

RESUMO FINAL – *CHECK-LIST* PARA ATENDIMENTO E FLUXOGRAMA BÁSICO

- Evento é sugestivo de crise epiléptica? Quais os possíveis diagnósticos diferenciais para o caso?

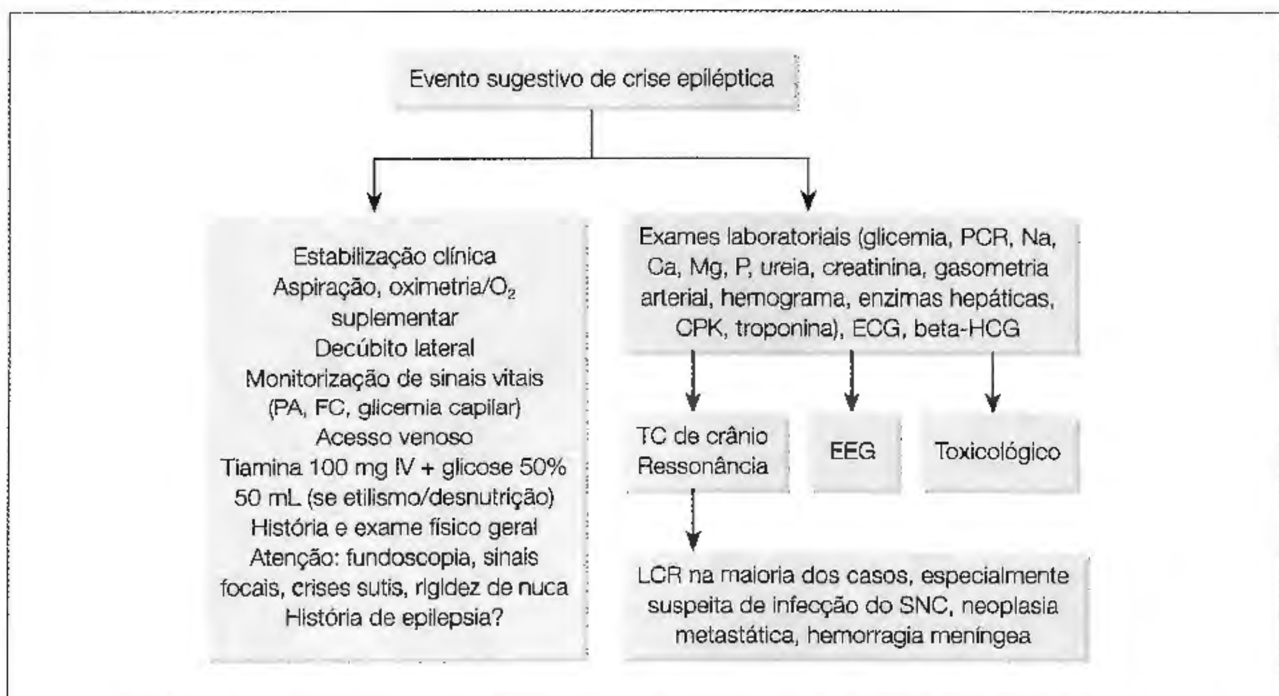


FIGURA 1 Evento sugestivo de crise epiléptica.
Beta-HCG: gonadotrofina coriônica humana; CPK: creatinofosfoquinase; ECG: eletrocardiograma; EEG: eletroencefalograma; FC: frequência cardíaca; LCR: líquido cefalorraquidiano; PA: pressão arterial; PCR: proteína C-reativa; SNC: sistema nervoso central; TC: tomografia computadorizada.

- Anamnese: minuciosa, incluir dados do observador que testemunhou evento.
- Causa: exames complementares.
- Crise provocada × aguda sintomática × remota sintomática/epilepsia.
- Iniciar droga antiepiléptica? Qual o risco de recorrência estimado, qual o impacto de uma nova crise na vida pessoal e profissional do paciente e riscos/implicações do tratamento?
- Orientações (seguimento, direção de veículos, trabalho, prática de esportes, situações de risco em caso de crise).

LITERATURA RECOMENDADA

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. A practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia. 2014;55(4):475-82.
2. Hantus S. Epilepsy emergencies. Continuum (Minneap Minn). 2016;22(1):173-90.
3. Hesdorffer DC, Benn EK, Cascino GD, Hauser WA. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? mortality and risk for recurrent seizure. Epilepsia. 2009;50(5):1102-8.
4. Krumholz A, et al. Evidence-based guideline: Management of an unprovoked first seizure in adults. Neurology. 2015;84:1705-13.
5. Pohlmann-Eden B, et al. The first seizure and its management in adults and children. The British Medical Journal. 2006;332:339-42.

Abordagem do estado de mal epiléptico

Gabriela Pantaleão Moreira
Lécio Figueira Pinto

Pontos importantes

- O estado de mal epiléptico (EME) resulta do desequilíbrio entre mecanismos excitatórios e inibitórios, gerando atividade elétrica cerebral epileptiforme anormalmente prolongada ou reentrante.
- Classicamente, define-se EME como crise com duração de 30 minutos ou como crises reentrantes sem recuperação do nível de consciência entre elas. Operacionalmente, o EME é definido em um tempo T1 (a partir do qual se sabe que as crises não cessaram de modo espontâneo) e um tempo T2 (a partir do qual lesão neuronal e consequências em longo prazo poderão ocorrer). Para crises tônico-clônicas generalizadas, o T1 é de cinco minutos, ou seja, após esse tempo, não se espera que a crise seja interrompida sem a administração de medicamentos.
- O EME pode ser convulsivo (EMEC), quando exibe manifestações motoras exuberantes e bilaterais, ou não convulsivo (EMENC), quando não há sinais e sintomas motores ou estes são sutis ou subclínicos. No caso do EMENC, o diagnóstico dependerá do eletroencefalograma (EEG) para ser confirmado.
- Todo paciente que apresenta EMEC e persiste com alteração do nível de consciência após cessadas as manifestações motoras deve levantar suspeita de um possível EMENC em curso.
- O tratamento de primeira linha do EME se dá com uso de benzodiazepínicos. A segunda linha inclui anticonvulsivantes de uso parenteral. A terceira, por sua vez, dá-se com drogas anestésicas e sedativas de infusão contínua.
- O EME que não cessa após terapia de segunda linha é considerado refratário. O EMENC que persiste após introdução das drogas de terceira linha é dito super-refratário.
- Quando o EMENC não envolve alteração do nível de consciência, deve-se priorizar as drogas de segunda linha (associando-as) ou mesmo o uso de anticonvulsivantes de uso enteral (que permitam titulação rápida). Assim, evitam-se fármacos de infusão contínua que demandam intubação orotraqueal e prolongam tempo de internação em UTI.
- Após o EME ser controlado, recomenda-se monitorização com EEG contínuo pelas próximas 24 horas. Se houver persistência de alteração do nível de consciência, esse tempo deve ser estendido para 48 horas ou mais, a depender do caso.
- A resolução eletrográfica do EME é aceitável como meta do tratamento com drogas de infusão contínua, não sendo obrigatório que o paciente entre em surtossupressão.
- O prognóstico do EME depende principalmente da sua causa, sendo as causas agudas, em especial a encefalopatia anóxica, as que guardam maior morbimortalidade. Fatores como idade, tempo de duração do EME e presença de comorbidades clínicas conferem pior prognóstico.
- Além do risco de óbito, o risco de sequelas, especialmente cognitivas, determinando graus variáveis de incapacidade, atesta a gravidade potencial de todo quadro de EME.

EPIDEMIOLOGIA

O estado de mal epiléptico (EME) tem incidência estimada de 10 a 41 casos por 100.000 habitantes, conforme estatísticas norte-americanas. Até 60% dos casos ocorrem em pacientes sem diagnóstico de epilepsia prévia, podendo ser atribuídos a causas agudas ou crônicas. O acidente vascular cerebral (AVC) figura como a patologia aguda mais frequente entre as causas de EME.

Entre os pacientes com diagnóstico prévio de epilepsia, a perda da adesão à terapia medicamentosa é a causa mais frequente de EME. Estima-se

que 4 a 16% dos pacientes epilépticos experimentaram ao menos um episódio de EME na vida. Os picos de incidência ocorrem em crianças menores de 10 anos e em adultos com idade acima dos 50 anos.

Trata-se de uma condição grave e potencialmente fatal, com mortalidade estimada em 20%. Conforme duração do EME e idade do paciente, essa taxa pode aumentar, chegando a ultrapassar 50% em algumas situações, em especial nos casos refratários. O risco de óbito no EME é determinado por sua causa subjacente, ou seja, a gravidade e o tipo de etiologia determinam um maior risco de desfecho negativo. As etiologias agudas são as que têm pior prognóstico e, entre elas, a encefalopatia anóxica é a que exibe maior morbimortalidade.

FISIOPATOLOGIA

Do ponto de vista fisiopatológico, o EME é uma condição em que há atividade epileptiforme ictal anormalmente prolongada ou reentrante. Isso acontece como resultado de:

- Iniciação de mecanismos que geram crises anormalmente prolongadas; e/ou
- Falha dos mecanismos envolvidos na cessação da atividade epiléptica nos circuitos neurais, o que leva à perpetuação de crises.

Assim, há um desbalanço entre os mecanismos excitatórios e inibitórios (Figura 1).

O término de uma crise é definido pela depleção de neurotransmissores e de ATP na fenda sináptica e nos reservatórios intracelulares, além de alterações iônicas, mudança no equilíbrio acidobásico e aumento na modulação GABAérgica e na liberação de neuropeptídios. Antes do final da atividade elétrica epiléptica observada durante uma crise, é percebido um aumento na sincronização temporoespacial no eletroencefalograma (EEG), sugerindo que há uma transição entre os dois momentos: ictal × interictal. Essa transição está alterada ou ausente nos pacientes com EME, que, antes de atingirem o estado pós-ictal, retomam a atividade ictal de um modo cíclico e contínuo ou reentrante.

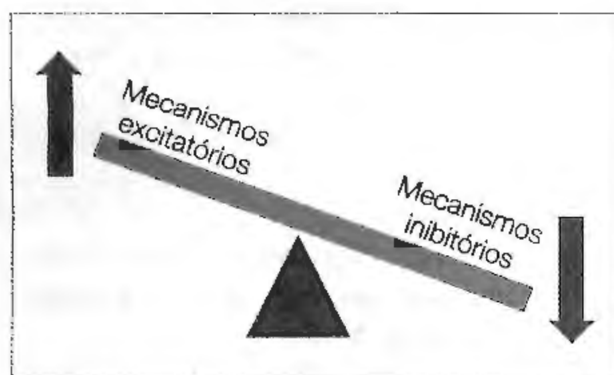


FIGURA 1 O desequilíbrio entre mecanismos excitatórios e inibitórios neurais é a base fisiopatológica do estado de mal epiléptico.

A ativação sináptica inicialmente compensa o aumento da demanda metabólica gerada pela atividade excessiva, mas, com o passar do tempo, ocorrerá esgotamento desses mecanismos.

A atividade epileptiforme sustentada desencadeia processos inflamatórios neuronais, quebra da barreira hematoencefálica e alterações sinápticas, podendo inclusive repercutir em mudança na expressão gênica.

A persistência do EME acarreta alterações também na expressão de receptores de membrana, havendo internalização de receptores GABAérgicos (inibitórios) e externalização dos glutamatérgicos (excitatórios). Com isso, a condição passa a ser menos responsiva às medicações com ação GABAérgica (como benzodiazepínicos) e potencialmente mais refratária.

Podem ocorrer consequências em longo prazo, com alteração na circuitaria, e até morte neuronal, gerando sequelas clínicas, principalmente cognitivas.

DEFINIÇÕES E CONCEITOS BÁSICOS

Classicamente, o EME é definido como crise com duração superior a 30 minutos ou como crises reentrantes sem recuperação da consciência entre elas. Essa definição é baseada em estudos animais que demostraram lesão neuronal de acordo com a duração. Contudo, sabe-se que crises com duração prolongada têm baixa chance de cessar espontaneamente. Assim, do ponto de vista operacional, o EME foi definido segundo força-tarefa da International League Against Epilepsy (ILAE) como "uma condição resultante da falência dos mecanismos de cessação de crises ou de alterações nos mecanismos que iniciam as crises, fazendo com que ocorram de forma anormal e prolongada" (após o tempo 1 – T1), conforme apresentado na Tabela 1. O EME pode levar a consequências em longo prazo (tempo 2 – T2), incluindo dano e morte neuronal, além de alteração das redes neurais, a depender da duração das crises.

TABELA 1 Definição operacional de estado de mal epiléptico (EME)

Tipo de EME	T1	T2
EME convulsivo (EMEC)	5 min (EME iminente)	30 min (EME estabelecido)
EME focal com comprometimento da consciência	10 min	> 60 min
Estado de mal de ausência	10-15 min	Desconhecido

Assim, uma crise que dura mais que T1 já pode ser considerada prolongada o suficiente para não mais se esperar que ela cesse espontaneamente, sendo indicado tratamento medicamentoso para interromper a atividade epiléptica. Não se deve esperar o T2 para instituir o tratamento, mas, a partir desse momento, justifica-se uma abordagem mais agressiva pelas consequências em longo prazo.

T1 e T2 variam a depender do tipo de estado de mal, conforme apresentado na Tabela 1.

Já do ponto de vista prático, classifica-se o EME conforme a presença de manifestações motoras e alteração da consciência. Assim, podem existir vários tipos de estado de mal epiléptico, sendo os seguintes os mais relevantes no âmbito da emergência:

- Estado de mal epiléptico convulsivo (EMEC): presença de atividade motora intensa, com alteração da consciência e abalos/hipertonia bilateral(is), o que, em geral, é descrito como crise tônico-clônica generalizada.
- Estado de mal epiléptico não convulsivo (EMENC): não é observada atividade motora ou ela ocorre de maneira sutil. No EEG, é observada atividade epileptiforme ictal prolongada ou recorrente. Clinicamente, há uma variedade de possibilidades, como alteração do comportamento e/ou da cognição em relação ao basal do paciente (psicose, perseveração, ilusões/delírios, agitação, anorexia, catatonia), variando de leve alteração do nível de consciência até o coma. Essa categoria contempla o estado de mal focal com alteração da consciência (paciente desperto, mas confuso, EEG focal), o estado de ausência (EEG generalizado) e o estado de mal no coma (sem manifestações clínicas, diagnóstico apenas pelo EEG).

Frequentemente, um paciente que inicia um quadro de EMEC pode, com ou sem tratamento anticonvulsivante, evoluir com diminuição dos abalos motores mais proeminentes, passando a apresentar manifestações discretas. Abalos motores sutis das extremidades, movimentos oculares estereotipados ou mesmo um estado confusional persistente, que surgem após quadro de crise prolongada ou EMEC, devem sempre levantar a suspeita de um possível EMENC. Nesse caso, torna-se necessária e obrigatória a realização do EEG para confirmar ou descartar a suspeita. Após EMEC, quase 50% dos pacientes ainda apresentam padrões no EEG que indicam progredir tratamento anticonvulsivante. Ainda que clinicamente menos exuberante, o EMENC também é grave e guarda implicações prognósticas semelhantes.

CAUSAS

As causas de um EME são semelhantes às de uma primeira crise epiléptica (ver Capítulo "Abordagem da primeira crise epiléptica"), sendo mais prevalentes as causas neurológicas agudas e os fatores desencadeantes de crises em pacientes previamente epilépticos (Tabela 2). Aqui, inclui-se um grupo de causas classificadas como sintomáticas progressivas, que reúne doenças com curso progressivo, em que a piora das crises faz parte da própria evolução clínica resultante do substrato patológico. Essa progressão pode ser passível de interrupção com tratamento (imunossupressão, neurocirurgia etc.) ou pode ter patologia degenerativa que não dispõe de terapia específica capaz de mudar o curso da doença.

EXAMES COMPLEMENTARES

Tendo em vista o elenco de causas exposto na Tabela 2, a investigação complementar será direcionada à pesquisa de causas agudas sistêmicas e neurológicas e de sequelas cerebrais de patologias prévias, que possam estar implicadas no EME atual. Além disso, alguns exames podem ser úteis como monitorização do tratamento anticonvulsivante.

Exames laboratoriais

Nesse contexto, são relevantes: hemograma, eletrólitos, função renal e hepática, gasometria, dosagem de amônia (diagnóstico diferencial de causas de encefalopatia e também útil para monitorizar possíveis efeitos adversos de drogas como valproato de sódio e topiramato, que aumentam o risco de hiperamonemia). Além disso, no caso de pacientes previamen-

TABELA 2 Classificação do estado de mal epiléptico quanto à etiologia

	Principais etiologias
Sintomático agudo	▪ TCE ▪ AVC ▪ Hemorragias intracranianas ▪ Trombose venosa cerebral ▪ Infecções de SNC (> 50% não são identificadas) ▪ Tumor cerebral (pode ser a apresentação inicial) ▪ Pós-operatório de neurocirurgia ▪ Tóxico-metabólico (sepse, falência renal ou hepática, distúrbios hidroeletrolíticos, hiper ou hipoglicemia, medicações, abuso de substâncias) ▪ Abstinência de álcool e medicamentos ▪ Eclâmpsia ▪ PRES
Sintomático progressivo	▪ Tumor cerebral (tratamento incompleto ou malsucedido) ▪ Infecções crônicas de SNC ou condições pós-infecciosas (PESS, HIV, neurossífilis) ▪ Encefalites autoimunes/paraneoplásicas (anti-NMDA, anti-LGI1, anti-VGKC, anti-GAD) ▪ Afecções inflamatórias e/ou imunomediadas do SNC (neurossarcoidose, neuro-Behçet, encefalite de Rasmussen, ADEM, encefalite de Hashimoto) ▪ Porfiria ▪ Mitocondriopatias ▪ Doenças degenerativas (doença de Alzheimer)
Sintomático remoto	▪ Sequela de TCE, AVC ou neuroinfecção prévios ▪ Tumor benigno, estável (p. ex., meningeoma) ▪ Insultos pré ou perinatais
Idiopático ou epilepsia	▪ Síndromes epilépticas geneticamente determinadas ▪ Lesões não identificadas (p. ex., displasia) ▪ Condições autoimunes não conhecidas

ADEM: encefalomielite disseminada aguda; AVC: acidente vascular cerebral; PESS: panencefalite esclerosante aguda; PRES: síndrome da encefalopatia posterior reversível; SNC: sistema nervoso central; TCE: traumatismo cranioencefálico.

te epilépticos que se apresentam com EME, os níveis séricos de anticonvulsivantes em uso são úteis para avaliar eficácia e aderência ao tratamento.

Outros exames devem ser solicitados conforme suspeitas clínicas específicas.

Neuroimagem: tomografia computadorizada (TC) de crânio e/ou ressonância magnética (RM) de encéfalo

Destinam-se à pesquisa etiológica do quadro. A TC é o exame mais acessível e rapidamente executável nesse contexto, que envolve emergência, alteração de consciência, ventilação mecânica, ambiente de UTI etc. A ressonância, apesar de guardar logística mais complexa, está indicada nos casos em que há sinais e sintomas focais ou achados eletroencefalográficos muito localizados. Nessa situação, deve-se garantir, com maior grau de acurácia possível, que não há lesões estruturais envolvidas na gênese do quadro, o que é constatado com a RM Esta também está indicada em todos os casos de EME sem etiologia definida.

Obs.: alguns achados de imagem podem ser resultantes do EME ou da ocorrência recente de crises *per se*, não tendo, assim, implicação etiológica. Tais achados são mais facilmente reconhecidos pela RM. Entre eles, os mais comuns são:

- Edema cerebral e apagamentos dos sulcos.
- Perda da diferenciação cortico-subcortical.
- Realce cortical delineando os giros.
- Focos de hipersinal em T2 com restrição à difusão. Esses focos podem ter distribuição variada, sendo comumente encontrados no corpo caloso, em regiões do lobo temporal e no pulvinar do tálamo.

Eletroencefalograma (EEG)

Apesar de essencial na condução do EME, é dispensável para o manejo inicial durante o atendimento de urgência, já que nesse momento o tratamento deve ser instituído o mais precocemente possível.

Nos casos em que se suspeita de EMENC, como o de um paciente que não recupera nível de consciência após uma crise epiléptica ou após EMEC que foi medicado, o EEG é fundamental para o manejo subsequente. Nesses casos, o registro eletroencefalo-

gráfico deve ser prolongado, a fim de aumentar a sensibilidade para a detecção de crises. Noventa por cento dos pacientes que apresentarem pelo menos uma crise documentada e persistirem com algum grau de encefalopatia terão crises eletrográficas nas primeiras 24 horas de monitorização prolongada.

Idealmente, após o EMEC ser controlado, o paciente deve ser monitorizado com EEG por ao menos 24 horas para descartar a possibilidade de crises eletrográficas em curso ou mesmo de um EMENC. Recomenda-se tempo mais longo (48 h) em casos que apresentem alteração de consciência. Em alguns deles, pode ser necessário registro mais prolongado, em especial para acompanhamento do tratamento.

Obs.: a presença de crises eletrográficas (mesmo sem preencher os critérios para EME) pode ser um marcador de lesão neurológica ou pode estar implicada na persistência da encefalopatia. Não está claro se tratar crises eletrográficas tem impacto prognóstico na recuperação funcional do paciente.

O EEG no EME pode mostrar um padrão ictal inequívoco, caracterizado por crises contínuas ou reentrantes, ou, alternativamente, evidenciar padrões mais complexos, não obrigatoriamente ictais. Esses padrões podem estar relacionados a uma maior ou menor probabilidade de que crises estejam ocorrendo; em alguns momentos, conforme a morfologia e o contexto clínico, podem inclusive ser considerados como ictais (ou seja, correlatos eletrográficos de uma crise). Embora, nesses casos, caiba a avaliação especializada do neurologista e a discussão em conjunto com o médico eletroencefalografista, a Tabela 3 tenta resumir os principais significados clínicos dos padrões mais comuns.

Estudo do líquido cefalorraquidiano (LCR)

Faz parte da investigação, sendo obrigatório para casos sem etiologia clara. Devem ser afastadas contraindicações (especialmente coagulopatia e lesão com efeito de massa em sistema nervoso central).

Especialmente útil nos casos em que se suspeita de etiologia imunomediada/paraneoplásica ou infecciosa não diagnosticada pelos demais exames.

TRATAMENTO

O tratamento do EME tem como objetivo interromper as crises epilépticas, evitar lesão neuronal permanente e consequências em longo prazo e, principalmente, solucionar a causa das crises. Sempre que estiver diante de um quadro de EME, além da terapia anticonvulsivante, o médico deve preocupar-se com a etiologia do quadro, pois se não forem resolvido, é muito provável que as crises passem a ser mais difíceis de serem controladas. Em casos de EME graves ou refratários, deve-se suspeitar de que a causa não está sendo adequadamente controlada.

Estado de mal epiléptico convulsivo (EMEC)

Primeiro passo - estabilização clínica

Nesta etapa, o paciente deve ser estabilizado clinicamente. É preciso monitorizar os sinais vitais e atentar a eles, avaliar necessidade de aspiração de vias aéreas, fornecer O_2 suplementar durante a crise, posicionar o paciente em decúbito lateral, se possível, e aferir glicemia capilar. Ainda no atendimento inicial, deve-se estabelecer acesso venoso periférico e coletar amostra de sangue para exames laboratoriais.

Conforme o contexto clínico, considerar administração de tiamina parenteral (se suspeita de etilismo, abstinência alcoólica ou desnutrição).

TABELA 3 Padrões eletroencefalográficos comumente registrados em pacientes críticos/comatosos e seu significado clínico

	Achados no EEG	Significado clínico
Padrões ictais inequívocos	■ Atividade epileptiforme contínua por mais de 30 minutos com frequência > 3/segundo ■ Atividade epileptiforme contínua por mais de 30 minutos com frequência < 3/segundo, que preencha os critérios diagnósticos para EMENC em pacientes sem epilepsia prévia (fenômeno clínico associado OU melhora clínica + EEG com tratamento OU clara evolução temporal e espacial pelo EEG) ou com epilepsia prévia (aumento da atividade epileptiforme com mudança do quadro clínico OU melhora clínica + EEG com tratamento) ■ Crises subentrantes	■ Estado de mal epiléptico

(continua)

TABELA 3 Padrões eletroencefalográficos comumente registrados em pacientes críticos/comatosos e seu significado clínico *(continuação)*

	Achados no EEG	Significado clínico
Padrões periódicos	▪ LPD ▪ LRDA ▪ GPD ▪ BIPD	▪ Padrões geralmente associados a lesão estrutural (especialmente os lateralizados – LPD, LRDA e BIPD) ou alterações sistêmicas (sepse, hiponatremia, alterações metabólicas etc.) no GPD ▪ Podem ocorrer em AVC, TCE, meningoencefalite, demências rapidamente progressivas ▪ Não indicam necessariamente EME (apeser de poderem ser ictais em alguns contextos), mas estão muito associados a crise e frequentemente está indicado o uso de FAE
	▪ GRDA	▪ Não é ictal e não possui associação relevante com crises. Não necessita tratamento com FAE
	▪ SIRPIDs (padrão de reatividade anormal)	▪ Refletem hiperexcitabilidade cortical, patológica ▪ Associados a crises, outros padrões periódicos e mortalidade ▪ Questionável se causam dano neuronal e se isoladamente necessitam tratamento
	▪ LPD *plus* e LRDA *plus* – presença do elemento adicional modificador, identificado como *plus*, geralmente um ritmo rápido sobreposto à descarga	▪ Tais padrões estão ainda mais correlacionados com a presença de crises, e o uso de FAE está indicado. Deve-se ter alta suspeita de crises eletrográficas sem correlato clínico e está indicada monitorização prolongada
Ondas trifásicas	▪ Ondas agudas ou de aspecto agudizado. Comumente, a projeção é generalizada e atualmente não são consideradas como um padrão, apenas como uma descrição de morfologia da onda. Em geral, fazem parte de um padrão periódico, geralmente GPD	▪ Classicamente, eram associadas a encefalopatias tóxico-metabólicas (p. ex., encefalopatia hepática, urêmica, intoxicação por lítio), mas estudos recentes apontam que o risco de crise é semelhante em pacientes com ou sem ondas trifásicas
Atenuação	▪ Atividade elétrica cerebral com amplitude < 20 μV	▪ Indicam desorganização acentuada da atividade de base, tanto mais grave quanto menor a amplitude do traçado. Podem ser efeito de medicações anestésicas
Supressão	▪ Atividade elétrica cerebral com amplitude < 10 μV	
Surtossupressão	▪ Surtos com atividade elétrica geralmente lenta (ondas teta e/ou delta), entremeados a ondas mais rápidas e interrompidos por trechos de supressão	▪ Em geral, devido ao uso de drogas anestésicas. Na ausência delas, indica acentuada disfunção cerebral

AVC: acidente vascular cerebral; BIPDs: *bilateral independent periodic discharges*; EEG: eletroencefalograma; EME: estado de mal epiléptico; EMENC: EME convulsivo; FAE: fármaco antiepiléptico; LPD: *lateralized periodic discharges*; LRDA: *lateralized rhythmic delta activity*; GPDs: *generalized periodic discharges*; GRDA: *generalized rhythmic delta activity*; SIRPIDs: *stimulus-induced rhythmic, periodic or ictal discharges*; TCE: traumatismo cranioencefálico.



FIGURA 2 Princípios do tratamento do estado de mal epiléptico.

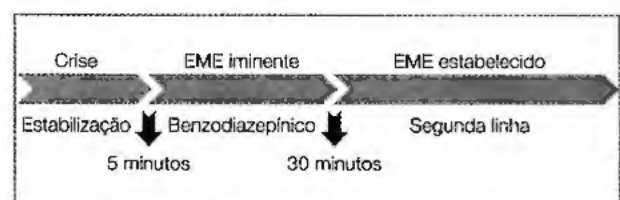


FIGURA 3 Fluxo inicial do tratamento do estado de mal epiléptico (EME) convulsivo.

Nesse momento, o médico deve tentar obter o maior número de dados relevantes da história clínica com familiares e acompanhantes e realizar o exame físico neurológico direcionado ao quadro (principalmente fundoscopia, pupilas e motricidade ocular, e pesquisar déficits neurológicos focais, crises sutis e rigidez de nuca).

Segundo passo - se crise ainda em curso, iniciar tratamento de primeira linha

Se o paciente ainda persiste em crise, deve ser iniciado tratamento anticonvulsivante, já que esse é o tempo definido como T1 do ponto de vista operacional para EMEC. Nessa etapa, as drogas usadas são os benzodiazepínicos, conforme disposto na Tabela 4.

Se nenhum dos dois medicamentos citados na Tabela 4 estiverem disponíveis, considerar alternativamente fenobarbital 15 mg/kg/dose, IV, em dose única.

Algumas opções cuja apresentação comercial não está disponível no Brasil podem ser consideradas nessa etapa, como midazolam nasal ou bucal e diazepam retal. Essas formulações são especialmente recomendadas para uso em crianças com crises febris ou com elevada frequência de crises, podendo inclusive ser empregadas por familiares treinados e fora do ambiente hospitalar.

Quando possível, a administração de benzodiazepínicos já deve ser feita em ambiente pré-hospitalar, pela equipe socorrista, o que reduz risco de chegar em EME e internação em UTI.

Terceiro passo - se crise ainda persiste, proceder ao tratamento de segunda linha

Nesta etapa, o paciente entra na fase de risco de lesão persistente, ou seja, T2. Não há evidência sobre qual a melhor opção terapêutica e as seguintes opções, dispostas na Tabela 5, são recomendadas por especialistas.

Quarto passo - crise ainda em curso? → EME refratário; proceder ao tratamento de terceira linha

Nesta fase, existe riso potencial de lesão e plasticidade neuronal patológica, justificando tratamento agressivo. As evidências são ainda mais escassas em relação a qual seria a melhor escolha, sendo possível repetir a terapia de segunda linha com um fármaco diferente (quando o risco da anestesia, rebaixamento ou instabilidade hemodinâmica não for aceitável para o paciente, de forma individualizada) ou proceder à infusão contínua de anestésicos, conduta habitualmente preferida nesse contexto, conforme apresentado na Tabela 6.

Obs.: Classifica-se o EME, conforme resposta ao tratamento, em:

- EME refratário: falha em responder à droga de primeira e de segunda linha.
- EME super-refratário: recorrência ou persistência do EME após droga de terceira linha.

Obs.: o tempo faz diferença! Se o estado de mal persiste, ocorrem modificações na circuitaria neural, com alterações sinápticas que tornam a condição progressivamente menos responsiva ao tratamento com os fármacos habitualmente utilizados. Nesse processo, ocorre internalização dos receptores GABAérgicos, de modo que drogas com essa ação (como os benzodiazepínicos) podem deixar de ser efetivas ao longo do tempo. Por isso, faz sentido o uso de drogas com mecanismo de ação diverso, como a quetamina, um antagonista dos receptores glutamatérgicos tipo NMDA, que tem função excitatória.

TABELA 4 Drogas de primeira linha para tratamento do estado de mal epiléptico convulsivo (crise prolongada por > 5 minutos)

Droga	Dose inicial adulto	Diluição sugerida	Administração	Efeitos colaterais e considerações
Diazepam	10 mg EV	Não diluído ou diluído em NaCl 0,9% 1 amp 10 mg/mL em 9 mL de SF 0,9%	• EV 5 mg/min (adulto) • 2 mg/min (criança) • Recomendado repetir (total duas doses)	• Hipotensão/depressão respiratória • Altamente recomendado uso de fenitoína após diazepam devido à alta taxa de recorrência
Midazolam	10 mg IM	Sem diluição	• Intramuscular • Reduzir dose para 5 mg IM, se peso de 13-40 kg • Não recomendado repetir	• Hipotensão/depressão respiratória • Primeira opção se paciente não estiver com acesso venoso

TABELA 5 Drogas de segunda linha para tratamento do estado de mal epiléptico convulsivo (crise persiste após primeira linha de tratamento)

Droga	Dose inicial adulto	Apresentação/diluição	Administração	Efeitos colaterais e considerações
Fenitoína	20 mg/kg	Ampola tem 250 mg/5 mL Diluir em SF 0,9%, incompatível com soro glicosado Recomendado uso de filtro de linha	Velocidade máxima de infusão 50 mg/min Para idosos e cardiopatas, reduzir para 20 mg/min	Hipotensão e bradicardia se infusão rápida Extravasamento pode causar necrose local Se paciente refere sintomas locais leves próximo ao acesso (ardência, calor), reduzir velocidade de administração
Ácido valproico (retirado em 2017 do mercado brasileiro)	40 mg/kg (dose máxima 3.000 mg)	500 mg/ 5 mL Diluir em 100 mL de SF 0,9%	Sugestão de infusão 100 mg/min ou 6 mg/kg/min	Pode causar disfunção plaquetária e hiperamonemia
Lacosamida (não recomendada nessa fase pela falta de evidência, mas figura como droga promissora)	200 a 400 mg IV	Diluir em 100 a 250 mL de SF, SG ou Ringer	Infusão em 15 a 60 minutos, parece ser segura em infusões mais rápidas (5 minutos)	Pode prolongar intervalo PR. Atenção a cardiopatas ou aqueles em uso concomitante de outras medicações com efeito na condução cardíaca
Fenobarbital (se nenhum dos anteriores disponível)	15 a 20 mg/kg	200 mg/2 mL	50 a 100 mg/min	Sedação e depressão respiratória

TABELA 6 Drogas de infusão contínua para tratamento de terceira linha do estado de mal epiléptico convulsivo

Droga	Dose inicial em *bolus*	Apresentações	Manutenção (infusão contínua)	Considerações/padrão EEG
Midazolam	0,2 mg/kg. Pode ser repetido *bolus*	15 mg/3 mL 5 mg/mL 50 mg/10 mL	0,1-2 mg/kg/h	Pode causar hipotensão e depressão cardiorrespiratória, em menor grau que tiopental
Propofol	2 a 3 mg/kg. Pode ser repetido *bolus*	Frasco-ampola 10 mg/mL ou 20 mg/mL	4-10 mg/kg/h	Pode causar síndrome de infusão do propofol (efeito tóxico raro), levando a acidose metabólica e rabdomiólise
Quetamina	1,5 mg/kg repetido a cada 5 min até 4,5 mg/kg	Frasco-ampola 500 mg/10 mL	2 a 5 mg/kg/h	Pode causar confusão, *delirium* e agitação; uso em geral associado a midazolam ou propofol Menor risco de hipotensão
Tiopental	3 a 5 mg/kg. *Bolus* pode ser repetido a cada 2 a 3 minutos	Frascos 0,5 a 1 g Diluir em SF 0,9%	3 a 7 mg/kg/h	Causa hipotensão e depressão cardiorrespiratória e frequente necessidade de uso de vasopressores Aumento do risco de infecção

EEG: eletroencefalograma.

A droga habitualmente recomendada como escolha inicial é o midazolam, por eficácia e segurança. O propofol é uma opção interessante, que pode ser escolhida como primeira linha em algumas situações. O tiopental é uma medicação reservada para casos graves pela maior morbidade associada a seu uso, especialmente se de forma prolongada (infecções, tempo de ventilação mecânica, cardiotoxicidade). A quetamina é um fármaco promissor, antagonista glutamatérgico, que tem obtido resultados interessantes, utilizado em associação (com midazolam ou propofol), com vantagem de menor risco de depressão cardiovascular.

Após instituído tratamento com drogas de infusão contínua, o manejo deve ser todo guiado pelo EEG. Somente com a monitorização eletroencefa-

lográfica é possível ter certeza de que o paciente saiu do EME e não está tendo novas crises. Classicamente, o alvo do tratamento era atingir um padrão de surtossupressão no EEG para considerar o EME tratado. Atualmente, tendo em vista a morbimortalidade envolvida no uso excessivo de drogas anestésicas e sedativas em ambiente de UTI, por vezes ter como meta apenas o controle de crises e a remissão do padrão eletrográfico compatível com EME é aceitável. Não existem trabalhos com evidência para recomendar uma opção em detrimento da outra.

Uma vez controlado o EME, deve-se manter mais 24 horas de coma medicamentoso, antes de iniciar o desmame das drogas. Nesse período, o paciente estará idealmente monitorizado com EEG, e anticonvulsivantes deverão ser iniciados e titulados para uma transição segura do tratamento. Preferencialmente, as medicações eleitas devem ser de administração enteral e que permitam rápida titulação. São desejáveis ao menos duas medicações em doses terapêuticas antes de iniciar o processo de desmame das drogas anestésicas.

Recomenda-se, após 24 horas, iniciar a redução da infusão em 25% da dose total, a cada 6 horas, desde que haja monitorização eletrográfica concomitante. Se possível, o paciente deverá estar em seguimento com neurologista, além da equipe médica clínica e intensivista.

Estado de mal epiléptico não convulsivo

Os tratamentos de primeira e de segunda linha são semelhantes aos do EMEC. Sugere-se evitar o uso de drogas anestésicas e sedativas, que requerem intubação orotraqueal e ventilação mecânica, pela morbidade associada a essas medidas e pela falta de evidências de que elas modifiquem o prognóstico. Esses fármacos estão associados a maior risco de infecção/sepse, instabilidade hemodinâmica e tempo aumentado de ventilação mecânica.

Se o paciente persiste em EME após primeira e segunda linha, é possível associar outro fármaco de segunda linha de modo concomitante ou usá-lo de modo sequencial.

É aceitável também o uso de drogas por via não parenteral (via sonda nasoenteral ou oral). Nesse caso, dá-se preferência por fármacos que possam ser mais rapidamente titulados até atingir nível sérico terapêutico, como topiramato, levetiracetam, ácido valproico, vigabatrina, clobazam e carbamazepina. Essa pode ser uma boa estratégia para otimizar o controle do quadro clínico antes de se partir para drogas de terceira linha.

O uso dos fármacos de infusão contínua deve ser exceção no EMENC, realizado em pacientes mais jovens, que guardam menor risco de complicações, e quando se julgar que determinado padrão eletrográfico apresentado contribui de forma significativa para alteração da consciência.

PROGNÓSTICO

A mortalidade do EME está associada principalmente à sua causa. Entretanto, há alguns fatores considerados de pior prognóstico para desfecho com óbito, conforme enumerados na Tabela 7.

TABELA 7 Fatores associados a pior prognóstico no estado de mal epiléptico (EME)

▪ Etiologia.
▪ Idade avançada.
▪ Maior duração do EME.
▪ EMENC após EMEC.
▪ Presença de comorbidades clínicas.

EMEC: EME convulsivo; EMENC: EME não convulsivo.

Existe uma escala de gravidade do EME, denominada STESS (do inglês, *Status Epilepticus Severity Score*), que procura predizer o risco de óbito. Uma pontuação entre 0-2 é considerada favorável, com baixo risco de morte. A escala é baseada em quatro variáveis, conforme mostrado na Tabela 8.

TABELA 8 Escala de gravidade do estado de mal epiléptico (EME) (STESS)

Nível de consciência	▪ Alerta ou sonolento/confuso	0
	▪ Torpor ou coma	1
Tipo de crise (considerar o pior tipo)	▪ Focal perceptiva, focal disperceptiva, ausência, mioclonias	0
	▪ Tônico-clônica generalizada	1
	▪ EMENC em paciente comatoso	2
Idade	▪ < 65 anos	0
	▪ ≥ 65 anos	2
História de crises prévias	▪ Sim	0
	▪ Não ou desconhecida	1
Total		0-6

EMENC: EME não convulsivo.

A mortalidade do EME em adultos é estimada em 30%, podendo atingir até 48% nos casos refratários. Além disso, o EME guarda elevada morbidade, conferindo risco aumentado de infecções nosocomiais, arritmias, insuficiência respiratória, rabdomiólise, sequelas cognitivas e infarto do miocárdio, além de maior tempo de internação hospitalar, especialmente em UTI, e de ventilação mecânica prolongada.

Entre 20-50% dos sobreviventes apresentarão algum comprometimento funcional significativo, que tende a ser pior em pacientes com lesão neurológica aguda e com EME refratário.

Assim, considerando o impacto do EME, seus custos durante a internação e o risco de algum grau de incapacidade entre os pacientes com EME resolvido, o tratamento precoce e agressivo deve ser sempre buscado. Preferencialmente, deve ser iniciado já em ambiente pré-hospitalar, se indicado e disponível. Em pacientes comatosos sem causa definida para o coma, deve haver baixo limiar para a suspeição de um EMENC em curso, pois seu diagnóstico demanda realização de EEG, só podendo ser realizado a partir da suspeita clínica.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Betjemann J, Lowenstein D. Status epilepticus in adults. Lancet Neurology. 2015;14:615-24.
2. Drislane F, Lopez M, Blum A, Schomer D. Detection and treatment of refractory status epilepticus in the intensive care unit. Journal of Clinical Neurophysiology. 2008;25(4):181-6.
3. Hirsch L, et al. Status wpilepticus. Continuum (Minneap Minn). 2013;19(3):767-94.
4. Rossetti A, Logroscino G, Miligan T, Michaelides C, Ruffieux C, Bromfield E. Status Spilepticus Severity Score (STESS): a tool to orient early treatment strategy. Journal of Neurology. 2008;255:1561-6.
5. Savaraju A, Gilmore E. Understanding and managing the ictal-interictal continuum in neurocritical care. Current Treatment Options Neurology. 2016;18(8):1-13.
6. Treiman D, et al. Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. Epilepsy Currents. 2016;16(1):48-61.
7. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition end classification of status epilepticus – Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. Epilepsia. 2015;56(10):1515-23.

73

Abordagem inicial do paciente com vertigem

Emanuelle Roberta da Silva Aquino

Pontos importantes

- A queixa de tontura é muito frequente no departamento de emergência. Na avaliação inicial, é importante que o emergencista tente enquadrá-la em uma das seguintes características:
  - Vertigem: tontura rotatória, na qual o paciente tem a sensação de que ele ou o ambiente estão girando. É acompanhada de instabilidade, náuseas e vômitos.
  - Desequilíbrio: dificuldade em ficar de pé e em caminhar, podendo haver quedas.
  - Pré-síncope: sensação de escurecimento visual, "quase desmaio", desfalecimento.
  - Tontura inespecífica: mal-estar com descrição vaga, sem se encaixar nos tipos anteriores.
- O uso do escore ABCD ajuda a determinar o risco de vertigem central, que é a principal preocupação ao avaliar pacientes com vertigem no departamento de emergência.
- A vertigem posicional paroxística benigna (VPPB) é a causa mais comum de vertigem episódica, sendo precipitada pela movimentação da cabeça, com duração de segundos a um minuto.
- A manobra de Dix-Hallpike pode fazer o diagnóstico de VPPB, enquanto as manobras de Epley e Semont podem ser utilizadas para o tratamento.
- Pacientes com sinais neurológicos focais ao exame físico devem ser internados e manejados inicialmente como portadores de isquemia de fossa posterior, mesmo se a tomografia de crânio for normal.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

A queixa de tontura é muito frequente e o grande desafio do médico no departamento de emergência (DE) é diferenciar as causas potencialmente graves desse sintoma daquelas benignas. Entretanto, tal sintoma é muito limitante, e mesmo o paciente com causas menos graves necessita atenção, abordagem diagnóstica e tratamento. A Tabela 1 sumariza as principais causas da tontura no DE.

Quando o paciente reportar que sente "tontura", é essencial especificar tal queixa na anamnese, visando classificá-la em um dos tipos abaixo:

- Vertigem: tontura rotatória, na qual o paciente tem a sensação de que ele ou o ambiente estão girando. É acompanhada de instabilidade, náuseas e vômitos.
- Desequilíbrio: dificuldade em ficar de pé e em caminhar, podendo haver quedas.
- Pré-síncope: sensação de escurecimento visual, "quase desmaio", desfalecimento.
- Tontura inespecífica: mal-estar com descrição vaga, sem se encaixar nos tipos anteriores.

IMPORTÂNCIA

Neste capítulo, abordaremos a condução do caso do paciente com queixa de vertigem na emergência. A síndrome vestibular aguda é caracterizada por episódio de vertigem de início rápido, com náuseas, vômitos e desequilíbrio e com duração de dias a semanas. É essencial diferenciar essa situação, na qual o paciente apresenta um episódio único e prolongado de vertigem, das vertigens recorrentes.

A síndrome vestibular aguda pode ter origem periférica (sendo o principal diagnóstico a neurite vestibular) ou central (acidente vascular cerebral [AVC] de fossa posterior). A avaliação clínica tem

TABELA 1 Quais as principais causas de tontura na emergência?

Vertigem	Episódio único e prolongado	Neurite vestibular
		AVC de fossa posterior
	Vertigem recorrente	VPPB
		Doença de Ménière
		Migrânea vestibular
Tontura não vertiginosa	Causas cardiovasculares	Hipotensão postural
		Arritmias
	Causas sistêmicas	Medicações ou drogas ilícitas
		Desidratação
		Anemia
		Distúrbios hidroeletrolíticos
		Disfunção renal
		Disfunção hepática
	Causas psiquiátricas	

AVC: acidente vascular cerebral; VPPB: vertigem posicional paroxística benigna.

o objetivo de diferenciar esses dois diagnósticos. AVCs hemorrágicos de fossa posterior são facilmente detectados na tomografia de crânio, porém tal exame tem baixa sensibilidade para isquemia na fossa posterior, e mesmo a ressonância magnética é falso-negativa em 12-13,3% dos casos de vertigem de origem central causados por AVC isquêmico nas primeiras 48 horas de sintomas. Assim, a avaliação clínica atenciosa é mais sensível na detecção das causas centrais de vertigem que os exames complementares disponíveis.

DADOS DE ANAMNESE E EXAME GERAL

O escore ABCD2, utilizado inicialmente para avaliar o risco de AVC isquêmico pós-ataque isquêmico transitório, permite identificar, entre os pacientes com queixa de vertigem na emergência, aqueles com maior risco de apresentar vertigem central por AVC.

A somatória dos pontos dá o risco final de vertigem central por AVC. O diagnóstico final de AVC ocorreu em 1% dos pacientes com ABCD2 ≤ 3, e em 8,1% dos pacientes com somatória entre 4 e 7.

EXAME NEUROLÓGICO

Déficits focais ao exame neurológico estão claramente associados à origem central da vertigem.

TABELA 2 Escore ABCD2

A	*Age*/idade	≥ 60 anos	1 ponto
		< 60 anos	0
B	*Blood pressure*/ pressão arterial	≥ 140 × 90 mmHg	1
		< 140 × 90 mmHg	0
C	*Clinical features*/ sintomas	Motor	2
		Fala	1
		Outros	0
D	*Duration*/duração	≥ 60 minutos	2
		10-59 minutos	1
		< 10 minutos	0
D	*Diabetes mellitus*	Sim	1
		Não	0

Entretanto, quando a vertigem é o único sintoma e o paciente não apresenta déficits grosseiros ao exame neurológico, deve-se dar atenção especial ao exame da motricidade ocular extrínseca. Três itens, quando avaliados em conjunto, têm maior sensibilidade e especificidade que a ressonância para o diagnóstico de AVC isquêmico que causa vertigem. Tais itens formam o acrônimo HINTS (Figura 2) e são explicados a seguir.

Head impulse ou reflexo vestíbulo-ocular (HI ou VOR)

O paciente deve manter o olhar fixo no nariz do examinador, e deve ser realizado um movimento rápido e abrupto de versão cefálica para cada um dos lados. O normal é que os olhos do paciente se mantenham fixos ao alvo. Quando o reflexo está alterado, porém, o movimento ocular pode ser mais lento que o movimento da cabeça, assim, os olhos se atrasam e pode-se observar uma sacada de correção para que o olho chegue ao alvo (nariz do examinador). A via aferente do reflexo é o nervo vestíbulo-coclear do lado para o qual a cabeça do paciente foi virada, assim, na vertigem de origem periférica, o reflexo vestíbulo-ocular está alterado.

Nistagmo (N)

Deve-se avaliar a direção do nistagmo. Solicita-se que o paciente olhe para ambos os lados. O nistagmo de origem periférica não altera sua direção conforme o olhar, batendo sempre para o mesmo lado. O nistagmo de origem central modifica-se, batendo para o lado para o qual o paciente olha.

A

VOR normal

Linha de visão

Alvo fixo

Olhos fixos no alvo

VOR alterado

B

Linha de visão

Alvo fixo

Olhos não estão fixos no alvo

Movimento rápido dos olhos para atingir o alvo

FIGURA 1 *Head impulse* ou reflexo vestíbulo-ocular (HI ou VOR).

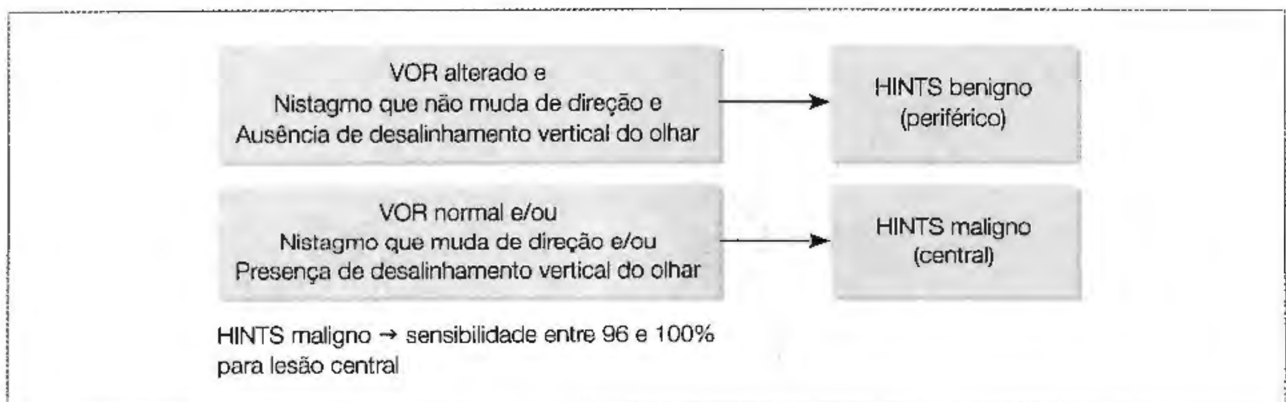


FIGURA 2 Esquematização do HINTS.

Test of skew ou desalinhamento vertical do olhar (TS)

Avalia-se o desalinhamento vertical do olhar através da cobertura alternada dos olhos. Na vertigem de origem periférica, não haverá desalinhamento vertical do olhar, já na vertigem de origem central, por lesão de tronco encefálico, os olhos podem estar desalinhados.

Audição

Pode-se ainda adicionar ao HINTS a avaliação breve da audição por meio do esfregar de dedos

(*finger rubbing*), o que, junto com os dados de motricidade ocular extrínseca, foi chamado de "HINTS *plus*".

Considerando-se qualquer perda auditiva sugestiva de lesão central (o contrário do que o censo comum sugeria previamente), o HINTS *plus* teve sensibilidade de 99,2% e especificidade de 97% para vertigem de origem central, o que é muito superior à tomografia e ressonância de encéfalo.

TRATAMENTO

No que diz respeito ao tratamento, devem-se considerar os seguintes aspectos:

- Síndrome vestibular aguda de origem central: conduzir como AVC agudo.
- Síndrome vestibular aguda de origem periférica: conduzir como neurite vestibular:
  - Reabilitação vestibular.
  - Sintomáticos (supressores vestibulares) por no máximo dois dias (dimenidrinato).
  - Corticoide (maior recuperação do nervo em curto prazo, evidência insuficiente quanto ao desfecho em longo prazo).

VPPB – VERTIGEM RECORRENTE NO PRONTO ATENDIMENTO

A vertigem posicional paroxística benigna (VPPB) é a causa mais comum de vertigem episódica, com uma prevalência de 2,4% ao longo da vida, sendo por isso relevante no ambiente de pronto atendimento.

A doença ocorre quando cristais de cálcio, chamados de otocônias, que estão localizados na mácula do utrículo, órgão responsável pela detecção da aceleração linear, desprendem-se e caem nos canais semicirculares, sendo o canal posterior o mais comumente envolvido.

A vertigem é então desencadeada por mudanças na posição da cabeça e tem duração de segundos a, no máximo, um minuto.

Para o diagnóstico, devemos reconhecer o nistagmo típico durante as manobras posicionais. A manobra mais comumente utilizada é a manobra de Dix-Hallpike.

O nistagmo típico da VPPB do canal posterior tem as seguintes características:

- Latência.
- Componente vertical.
- Componente rotatório batendo para a orelha de baixo.
- Aspecto em crescente-decrescente.
- Duração curta (menor que 1 minuto).
- Fatigabilidade.

Para o tratamento da VPPB, indicam-se as manobras de reposicionamento. As mais utilizadas são as manobras de Epley e de Semont.

A Figura 6 esquematiza a abordagem da vertigem na emergência.

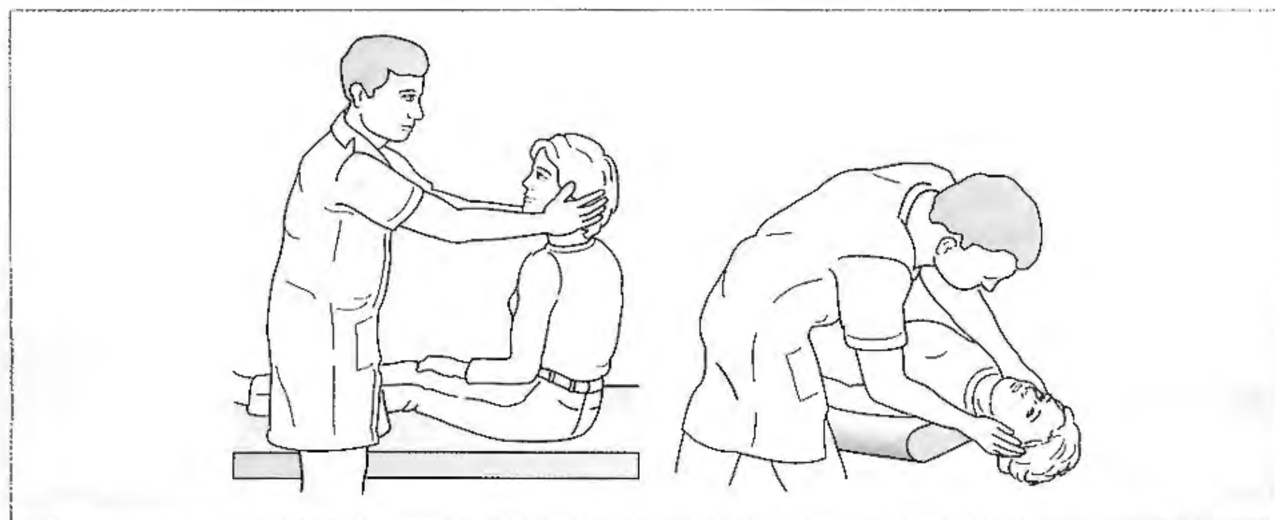


FIGURA 3 Manobra de Dix-Hallpike. Nesta manobra, deve-se inicialmente virar a cabeça do paciente 45° para o lado da orelha que será testada e então deitá-lo rapidamente com a cabeça pendente. Deve-se aguardar 30 segundos, observando se há surgimento de nistagmo.

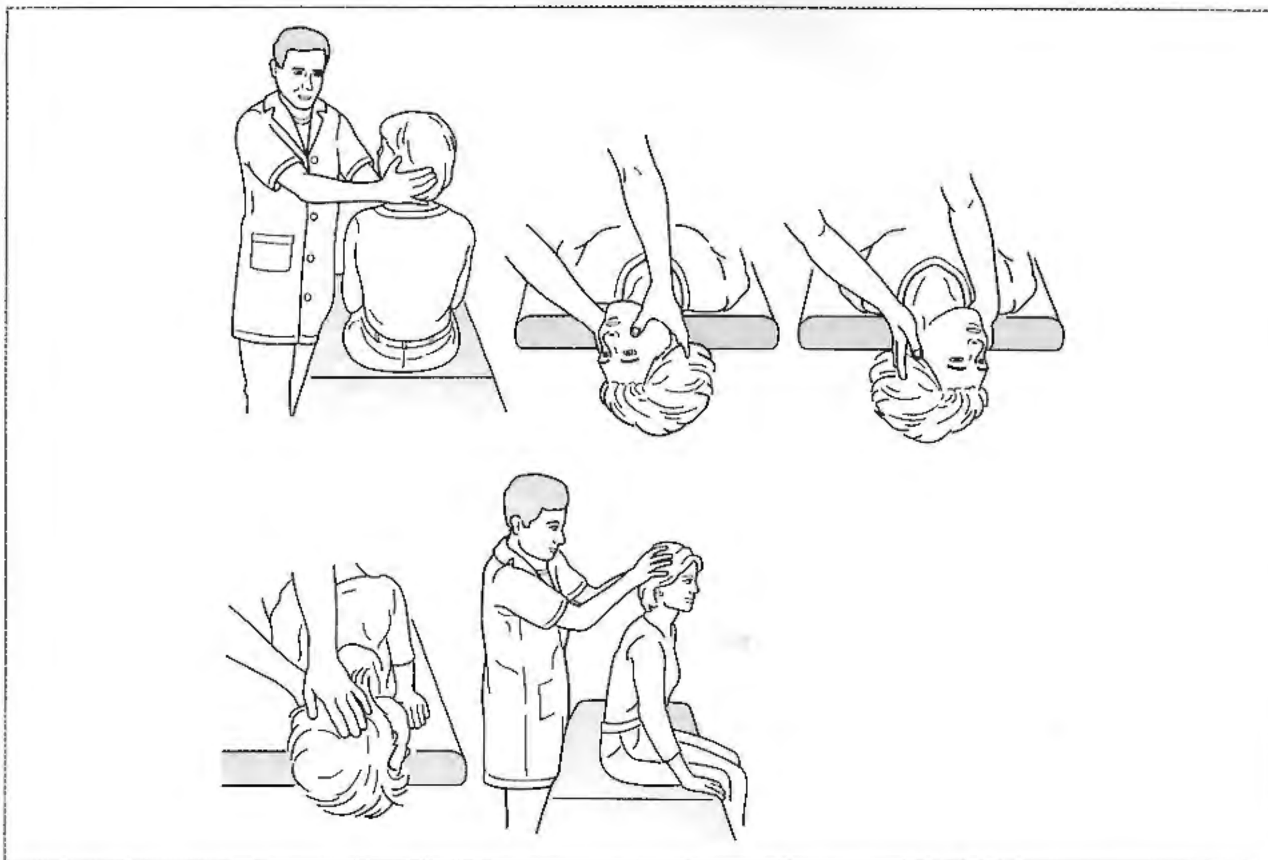


FIGURA 4 Manobra de Epley para tratamento da vertigem posicional paroxística benigna (VPPB) à esquerda. A manobra de Epley começa com o paciente sentado e a cabeça virada 45º para o lado que se deseja tratar. O paciente é então deitado rapidamente com a cabeça pendente. Vira-se 90º a cabeça para o outro lado e posteriormente mais 90º, deixando o paciente em decúbito lateral. Em cada posição, deve-se aguardar 30 segundos. Finalmente, o paciente deve ser colocado sentado.

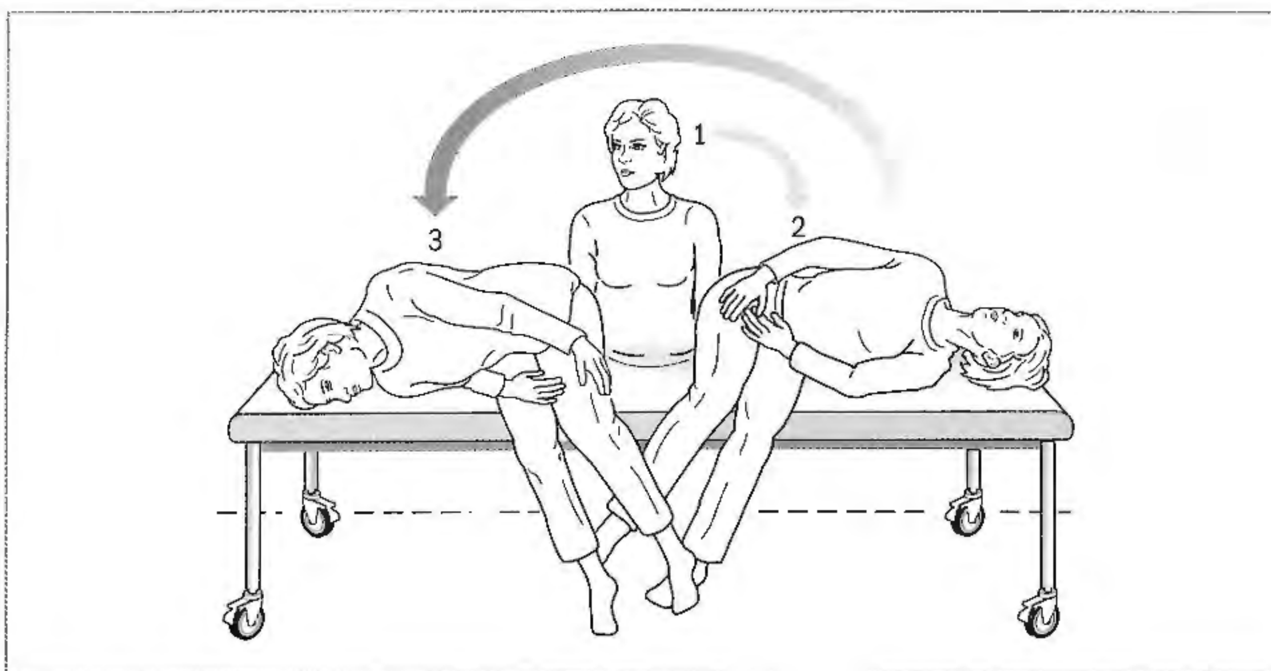


FIGURA 5 Manobra de Semont para tratamento da vertigem posicional paroxística benigna (VPPB) à esquerda. Na manobra de Semont, a cabeça é rodada 45º na direção oposta à orelha afetada. O paciente é então deitado sobre a orelha afetada e aguarda-se um minuto. Após esse período, joga-se rapidamente o corpo do paciente para o outro lado, mantendo-se a posição da cabeça. Aguardam-se dois minutos e senta-se o paciente.

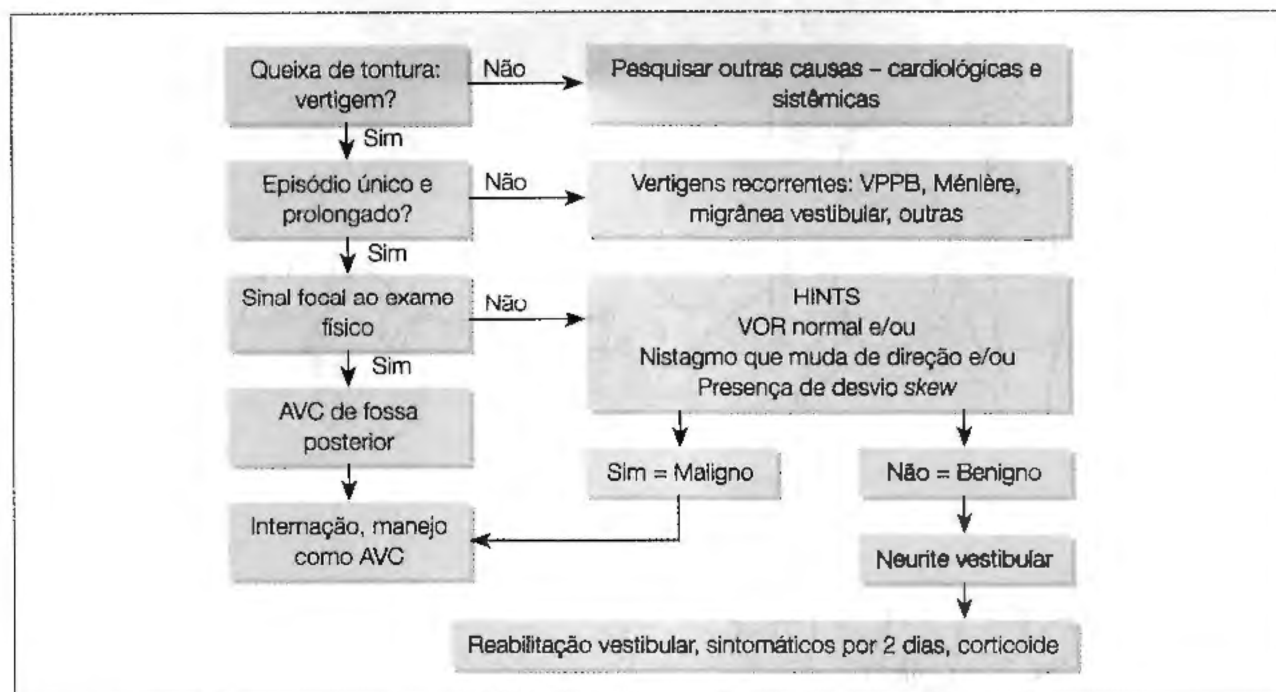


FIGURA 6 Abordagem da vertigem na emergência.
AVC: acidente vascular cerebral; VOR: reflexo vestíbulo-ocular; VPPB: vertigem posicional paroxística benigna.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Ammar H, Govindu R, Fouda R, Zohdy W, Supsupin E. Dizziness in a community hospital: central neurological causes, clinical predictors, and diagnostic yield and cost of neuroimaging studies. Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives. 2017;7(2):73-8.
2. Bronstein A, Lempert T. Tonturas – diagnóstico e tratamento – uma abordagem prática. Revinter; 2010.
3. Jeong SH, Kim HJ, Kim JS. Vestibular neuritis. Seminars in Neurology. 2013;33:185-94.
4. Kattah JC, Talkad AV, Wang DZ, Hsieh YH, Newman-Toker DE. HINTS to diagnose stroke in the acute vestibular syndrome. Stroke. 2009;40:3504-10.
5. Navi BB, Kamel H, Shah MP, Grossman AW, Wong C, Poisson SN, et al. Application of the ABCD2 Score to identify cerebrovascular causes of dizziness in the emergency department. Stroke. 2012;43:1484-9.
6. Newman-Toker DE, Kerber KA, Hsieh YH, Pula JH, Omron R, Saber Tehrani AS, et al. HINTS outperforms ABCD2 to screen for stroke in acute continuous vertigo and dizziness. Academic Emergency Medicine. 2013;20:987-96.

Seção VII

Emergências relacionadas ao trauma

74

Atendimento inicial ao politraumatizado

Diego Amoroso

Pontos importantes

- O atendimento do trauma, assim como de outras situações de potencial emergência, é estruturado e sistemático.
- A avaliação primária envolve condições que colocam o paciente imediatamente em risco à vida.
- É composta pelo mnemônico ABCDE – *airway, breathing, circulation, disability, exposure*.
- Cada passo deve ser seguido sequencialmente e ações padronizadas devem ser executadas imediatamente.
- Após avaliação primária completa, a avaliação secundária é mais detalhada e envolve condições que podem levar a sequelas, desconforto ou nova piora do quadro clínico.
- Na avaliação secundária decide-se se é necessário complementar a avaliação com imagem.

QUAL A IMPORTÂNCIA DO TRAUMA PARA O MÉDICO EMERGENCISTA?

No mundo todo o trauma é uma das principais causas de morte e incapacidade física. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), acidentes de trânsito são responsáveis por mais de 1,25 milhão de mortes por ano e são a principal causa de morte na faixa etária de 15-29 anos. As taxas de mortalidade são maiores em países com menor grau de desenvolvimento e estima-se que até 2030 a morte secundária a acidentes de trânsito alcance a sétima colocação no ranking de mortes em todas as faixas etárias (hoje ocupa o nono lugar).

Estima-se que 49% das vítimas de acidentes de trânsito sejam pedestres, ciclistas ou motociclistas, motivando o médico emergencista a conhecer o mecanismo de lesão de cada tipo de trauma, pois eles diferem uns dos outros.

As consequências econômicas do trauma decorrem também de sequelas de acidentes não fatais, somando mais de 50 milhões de vítimas de acidentes de trânsito, levando a relevante oneração relacionada a gastos médicos e perda de produtividade.

O emergencista deve estar preparado para atender as vítimas de trauma, realizar a sua estabilização, diagnóstico e tratamento. Deve exercer um papel de liderança para que o atendimento ocorra de forma sistematizada, pois sabe-se que essa abordagem reduz a morbimortalidade associada a esse tipo de paciente.

É importante que o atendimento seja desenvolvido em equipe, sendo essenciais a organização e a boa comunicação entre a medicina de emergência e outras especialidades, particularmente a cirurgia geral, neurocirurgia, ortopedia, assim como deve-se ter uma articulação eficaz com a equipe de anestesia para que o paciente seja levado ao centro cirúrgico com rapidez e segurança no momento oportuno, se esse fluxo se fizer necessário.

COMO SE INICIA O ATENDIMENTO À VÍTIMA DE TRAUMA?

Em geral, o atendimento de um paciente vítima de trauma se inicia ainda no ambiente pré-hospitalar. Diversas instituições são responsáveis tanto pelo atendimento quanto pelo desenvolvimento de protocolos específicos para o atendimento desses pacientes. As que mais frequentemente atuam nesse cenário são o Serviço de Atendimento Móvel de

Urgência (SAMU) e o Corpo de Bombeiros, muitas vezes atuando em conjunto para oferecer o cuidado necessário ao paciente. Algumas rodovias estaduais e federais, por meio de suas concessionárias, disponibilizam também seu próprio sistema de atendimento, fornecendo atendimento semelhante aos serviços já citados.

O grau de complexidade dos procedimentos realizados na cena depende da qualificação dos profissionais participantes do atendimento, se essa equipe é classificada como de suporte básico, intermediário ou avançado de vida.

Ainda no local da ocorrência, são realizados procedimentos iniciais, como garantir a segurança da cena, triagem e descontaminação do paciente se for necessário, avaliação primária com manejo de vias aéreas, controle de hemorragias e lesões ameaçadoras à vida, avaliação secundária se cabível e o transporte seguro da vítima até o hospital de referência.

O serviço de saúde de destino do paciente deve ser escolhido pelo médico regulador com base em diversos fatores, entre eles a distância e o tempo de percurso entre a unidade de saúde e o local do acidente, a disponibilidade de especialidades e recursos diagnósticos. Também são consideradas a estabilidade clínica do paciente e a presença ou não de médico e enfermeiro na equipe de atendimento pré-hospitalar atuante no caso em questão.

O relatório do atendimento deve ser transmitido ao médico que recebe esse paciente no hospital para que as informações coletadas sobre cinemática do trauma, medidas terapêuticas realizadas até o momento, assim como outras informações relevantes ao atendimento sejam anexadas ao prontuário do paciente e ajudem na condução do caso a partir de então.

COMO É REALIZADA A AVALIAÇÃO INICIAL DESTE PACIENTE?

O atendimento do paciente vítima de trauma na sala de emergência se inicia pela avaliação primária, que é a sistematização da investigação diagnóstica de lesões imediatamente ameaçadoras à vida do paciente, seguindo uma ordem padronizada de prioridades, sendo o tratamento instituído logo após o diagnóstico.

A ordem da avaliação primária, conforme sugerida pelo *Advanced Trauma Life Support* (ATLS), segue o mnemônico ABCDE, como descrito a seguir:

A. (*Airway*) Avaliação das vias aéreas com restrição da mobilidade da coluna cervical.
B. (*Breathing*) Ventilação e respiração.
C. (*Circulation*) Circulação com controle da hemorragia.
D. (*Disability*) Avaliação neurológica.
E. (*Exposure and Environment*) Exposição e controle do ambiente.

Avaliação das vias aéreas com restrição da mobilidade da coluna cervical

O primeiro passo no atendimento do paciente vítima de trauma é avaliar a perviedade das vias aéreas, mantendo a precaução com a mobilidade da coluna cervical concomitantemente. Deve-se procurar por causas de obstrução das vias aéreas, por exemplo, presença de corpos estranhos, fraturas de mandíbula e face, assim como fraturas de laringe. Também é importante que secreções coletadas na cavidade oral sejam aspiradas para evitar que sejam motivo de obstrução.

Uma causa comum de obstrução de vias aéreas em paciente inconsciente é a queda da língua. Pode-se realizar as manobras de elevação do mento e tração mandibular na tentativa de sanar essa obstrução. Uma cânula orofaríngea pode ser útil como dispositivo temporário, contanto que não haja reflexo de vômito presente, o que poderia acarretar um episódio de broncoaspiração secundária a vômitos em um paciente incapaz de proteger as suas vias aéreas.

Podemos avaliar rapidamente se existe ou não obstrução de vias aéreas fazendo uma pergunta simples ao paciente, como questioná-lo sobre o seu nome e idade. A capacidade de fonação e deglutição sem dificuldade envolve processos motores complexos para que aconteçam, assim sendo, se esses dois preditores estiverem presentes, pode-se considerar que neste momento a via aérea mantém-se protegida.

Caso haja dúvida acerca da capacidade do paciente de proteger a sua via aérea, uma via aérea avançada deve ser obtida. Em traumas complexos de face, muitas vezes o primeiro plano para se obter uma via aérea definitiva pode ser a realização de cricotireoidostomia cirúrgica em pacientes adultos e por punção em crianças abaixo de 12 anos. Pode-se realizar uma única tentativa de intubação orotraqueal nesses pacientes, mas o material necessário para a realização de via aérea cirúrgica deve estar pronto para ser usado caso essa tentativa seja falha.

A restrição de mobilidade cervical pode ser obtida por meio do uso de um colar cervical. Se houver a necessidade de se realizar intubação endotraqueal ou cricotireoidostomia o colar deve ser aberto e um segundo operador deve realizar a estabilização manual da coluna cervical.

Os dispositivos extraglóticos, como máscaras e tubos laríngeos, são adjuntos no manejo das vias aéreas e devem sempre estar à disposição durante o atendimento de um politraumatizado grave.

Outro dispositivo importante para se incluir no *checklist* de equipamentos de manejo de via aérea na sala de emergência é o *bougie*. Evidências recentes comprovaram sua maior taxa de sucesso de intubação em primeira tentativa quando comparado com a intubação sem o seu uso.

Antes de realizar a intubação, se possível, deve-se realizar um exame neurológico sumário incluindo a avaliação do nível de consciência utilizando a escala de coma de Glasgow, pupilas e resposta motora e sensitiva nos quatro membros.

Ventilação e respiração

Neste momento o examinador deve atentar para problemas que afetem os fatores responsáveis pela boa ventilação e oxigenação, ou seja, nos pulmões, caixa torácica e diafragma.

A inspeção se inicia pela busca por turgência jugular e desvio de traqueia, estendendo-se para o tórax, que neste momento deve ser exposto. Deve-se realizar a ausculta e palpação de toda a caixa torácica. A percussão tem pouca utilidade em um ambiente ruidoso como uma sala de emergência. Simultaneamente é instalada a oximetria de pulso e acopla-se uma máscara não reinalante para ofertar oxigênio suplementar ao paciente.

Na avaliação primária, deve-se realizar o diagnóstico e tratamento das seguintes lesões ameaçadoras à vida:

Lesão de árvore traqueobrônquica

- A maior parte das lesões acontece em até 2,5 cm da carina.
- Alta mortalidade.
- Apresentação:
  - Hemoptise.
  - Enfisema subcutâneo cervical.
  - Cianose.
  - Pneumotórax hipertensivo.
- Tratamento:
  - Intubação com fibroscópio pode posicionar o *cuff* além da lesão ou seletivar o brônquio-fonte sadio como medida temporária até o procedimento cirúrgico.
  - Drenagem torácica (pode ser necessário mais de um dreno caso haja persistência de alto débito aéreo no primeiro dreno).
  - Avaliação cirúrgica de urgência.

Pneumotórax hipertensivo

- Mecanismo de válvula unidirecional do pulmão para a cavidade torácica, levando ao desvio do mediastino, e consequentemente diminuição do retorno venoso, débito cardíaco, desencadeando hipotensão (choque obstrutivo).
- Causa mais comum: ventilação com pressão positiva em paciente com pneumotórax simples.
- O diagnóstico é clínico.
- Apresentação:
  - Abolição do murmúrio vesicular unilateral.
  - Hipotensão.
  - Turgência jugular (pode estar ausente em paciente hipovolêmico).
  - Dor torácica.
  - Taquicardia.
  - Hemitórax elevado sem movimentos respiratórios.
  - Hipoxemia.
- Tratamento:
  - Punção de alívio com cateter 14G no 5º espaço intercostal ligeiramente anterior à linha axilar média.
  - Se houver falha na punção: toracostomia digital.
  - Tratamento definitivo: drenagem torácica em selo d'água.

Pneumotórax aberto

- Lesões extensas da parede torácica com orifício externo maior do que 2/3 do diâmetro da traqueia.
- O ar segue o caminho de menor resistência, ou seja, o orifício torácico, impossibilitando a ventilação.
- Geralmente tratado pela equipe pré-hospitalar.
- Apresentação:
  - Lesão torácica compatível.

- Abolição do murmúrio vesicular unilateral.
- Passagem audível do som através da caixa torácica.

- Tratamento:
  - Curativo de três pontos (mecanismo valvar, possibilitando a saída do ar sem seu retorno ao tórax).
  - Tratamento definitivo: drenagem torácica em selo d'água.

Hemotórax maciço

- Acúmulo de mais do que 1.500 mL de sangue no hemitórax causa compressão pulmonar suficiente para gerar importante desconforto respiratório, hipotensão e choque.
- Indicação cirúrgica:
  - Drenagem inicial maior do que 1.500 mL.
  - Débito de mais de 200 mL/h por 2-4 h após a drenagem.
- Tratamento:
  - Ressuscitação hemodinâmica.
  - Avaliação cirúrgica com urgência.
  - Drenagem torácica em selo d'água.

Tamponamento cardíaco

- Compressão do coração por acúmulo de fluido no saco pericárdico.
- Mais comum em traumas penetrantes. Apresentação:
  - Abafamento de bulhas cardíacas.*
  - Turgência jugular.*
  - Hipotensão.*
  - eFAST usado repetidamente tem acurácia de 90-95%.
- Tratamento:
  - Toracotomia de emergência; ou esternotomia.
  - Na ausência de cirurgião ou emergencista capacitado nesse procedimento participando do atendimento pode-se realizar pericardiocentese guiada por ultrassom (US) como medida temporária.

Circulação com controle de hemorragia

A atenção à hemodinâmica do paciente continua de forma mais focada neste momento. Deve-se avaliar a perfusão periférica, pulsos e a capacidade do paciente de manter um bom nível de consciência. Raramente um paciente com boa perfusão periférica se encontrará hipovolêmico, assim como um pulso periférico rápido e fino ou ausente é um sinal clássico de choque hipovolêmico.

Se a monitorização eletrocardiográfica e a de pressão arterial ainda não tiverem sido instaladas, neste momento faz-se necessário.

Classicamente se orienta que sejam instalados dois acessos venosos periféricos de grosso calibre (pelo menos 18G); na impossibilidade deve-se tentar acesso intraósseo, acesso venoso central e flebotomia, nessa ordem de prioridades. Acesso venoso periférico ou central guiado por US também pode ser conseguido a depender da expertise do emergencista ou enfermeiro assistente. Devem ser coletados níveis séricos de hemoglobina e hematócrito, INR, tipagem sanguínea, lactato e gasometria arterial para avaliar o déficit de bases, assim como beta-HCG para todas as mulheres em idade fértil.

Devem ser administrados 1.000 mL de solução isotônica aquecida (37ºC-40ºC). Se o paciente não responder a essa medida inicial, deve-se iniciar transfusão sanguínea imediatamente.

Todo local de sangramento visível deve ser contido. A primeira medida para interromper um sangramento externo é a compressão direta, podendo ser seguida de um curativo compressivo com ou sem agente hemostático. Quando um sangramento em extremidade não puder ser controlado com essas medidas, um torniquete pode ser aplicado logo acima da lesão.

Outras fontes de hemorragia interna devem ser identificadas através de exame físico e exames complementares (p. ex., eFAST, raio X de tórax e raio X de pelve). Locais comuns de hemorragia são: tórax, abdome, retroperitônio, pelve e ossos longos. A sondagem vesical pode ser uma medida importante para o diagnóstico de sangramento retroperitoneal, porém, caso haja sangramento uretral, não deve ser realizada neste momento. O toque retal, assim como o vaginal, deve ser reservado para pacientes com suspeita de trauma pélvico (mecanismo de trauma compatível, equimose perineal). O uso de sondagem orogástrica pode ser útil para descomprimir o estômago, reduzir o risco de aspiração e, em alguns casos, evidenciar presença de sangue no interior do mesmo.

Deve-se obter radiografias de tórax e pelve AP (anteroposterior) quando forem necessárias, porém

* Tríade de Beck é pouco comum.

elas não devem atrasar a ressuscitação e devem ser realizadas ainda na sala de emergência.

À beira do leito, deve-se realizar o eFAST (avaliação ultrassonográfica estendida direcionada para o trauma) para buscar por tamponamento cardíaco, hemotórax e líquido livre em cavidade abdominal, entre outros diagnósticos possíveis. A interpretação do exame e sua implicação terapêutica devem levar em conta a estabilidade hemodinâmica do paciente. O lavado peritoneal diagnóstico deve ser realizado em pacientes instáveis hemodinamicamente na ausência de eFAST ou quando, por algum motivo, o mesmo for impossibilitado de ser realizado.

Se identificada instabilidade pélvica no exame físico, deve ser realizada imobilização até que seja fixada cirurgicamente. Ossos longos fraturados devem ser alinhados e imobilizados, sempre checando a função neurovascular do membro antes e após cada manipulação.

A literatura recente evidenciou melhora de sobrevida em pacientes com choque hemorrágico e que receberam ácido tranexâmico precocemente. Deve ser administrado em pacientes vítimas de trauma com a pressão arterial sistólica abaixo de 90 mmHg e taquicardia acima de 120 bpm na dose de 1 g IV em 10 min em até 3 horas do trauma seguido de 1 g IV nas próximas 8 horas. A primeira dose deve ser realizada preferencialmente ainda no ambiente pré-hospitalar.

Alguns pacientes são candidatos a receberem transfusão maciça a depender do quadro clínico apresentado na admissão da sala de emergência, sendo guiados também por escores de risco, por exemplo, o escore ABC. Protocolos institucionais agilizam o processo desse tipo de intervenção e devem ser implementados em unidades de saúde para as quais traumas graves são referenciados. São administrados concentrados de hemácias, plasma e plaquetas na proporção de 1:1:1 em grande parte dos protocolos de transfusão maciça.

Tromboelastografia e tromboelastometria rotacional auxiliam na identificação e no tratamento de coagulopatias secundárias ao choque hemorrágico e, se disponíveis, devem ser utilizadas em pacientes com hemorragia extensa e submetidos à transfusão maciça.

Avaliação neurológica

Após a avaliação das vias aéreas, respiração e circulação, devemos dar início ao exame neurológico mais focado. O objetivo neste momento é determinar o nível de consciência, realizar a avaliação das pupilas observando seu tamanho e reação à luz, assim como identificar sinais de lateralização. Também deve-se avaliar rapidamente o nível do trauma raquimedular se este estiver presente.

Busca-se prevenir lesão cerebral secundária, mantendo boa oxigenação e perfusão cerebrais. Assim que identificada lesão, deve-se obter uma avaliação neurocirúrgica o mais breve possível.

Pacientes que fizeram uso de álcool, drogas lícitas ou ilícitas, assim como em estado de hipoglicemia, podem apresentar alteração no nível de consciência sem lesão cranioencefálica direta, porém são diagnósticos de exclusão e todo paciente com rebaixamento do nível de consciência deve ser interpretado como secundário ao trauma até que sejam descartadas lesões estruturais. Muitas vezes as duas situações podem estar associadas no mesmo paciente.

Exposição e controle do ambiente

Ainda na avaliação primária, realiza-se a exposição completa do paciente, mantendo a precaução com o risco de causar-lhe hipotermia. O paciente deve ser inspecionado por toda a superfície corpórea em busca de estigmas de trauma, como abrasões, escoriações e queimaduras. Após a exposição e inspeção, deve-se mantê-lo coberto com mantas térmicas ou cobertores aquecidos.

A temperatura ambiente da sala de emergência deve ser ajustada para que o risco de hipotermia seja minimizado.

TABELA 1 Escala de coma de Glasgow

	Classificação	Pontuação
Abertura ocular	Espontânea	4
	Ao som	3
	À pressão	2
	Ausente	1
	Não testável	NT
Resposta verbal	Orientada	5
	Confusa	4
	Palavras	3
	Sons	2
	Ausente	1
	Não testável	NT
Resposta motora	A ordens	6
	Localizadora	5
	Flexão normal	4
	Flexão anormal	3
	Extensão	2
	Ausente	1
	Não testável	NT

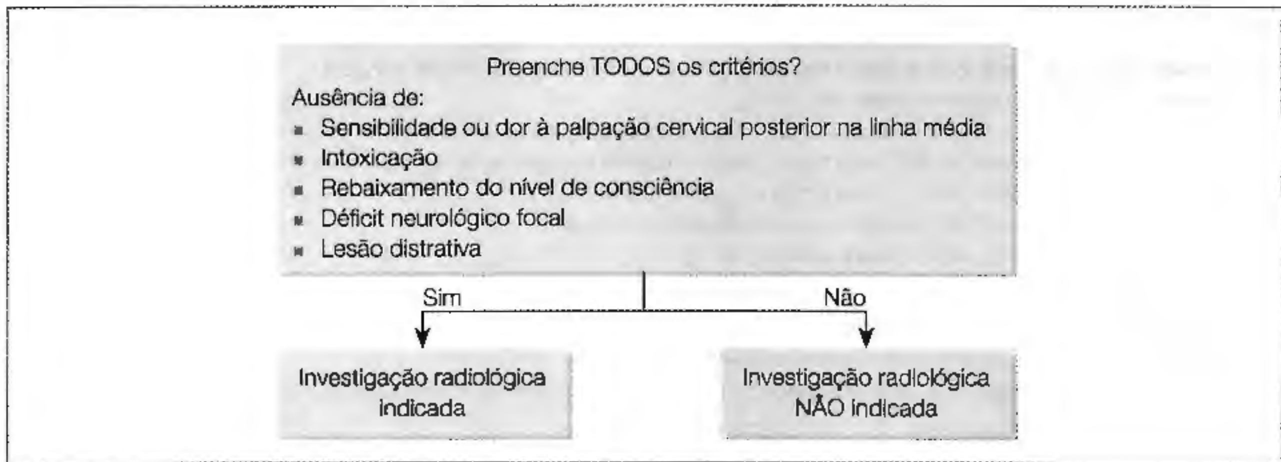


FIGURA 1 Critérios NEXUS para indicação de investigação radiológica.

Transferência

Ao fim da avaliação primária deve-se considerar a necessidade de transferência do paciente para um hospital com os recursos necessários para manejar afecções que não puderem ter seu tratamento definitivo no local onde o paciente iniciou o atendimento. Não se deve atrasar a transferência para a realização de exames diagnósticos além do necessário na avaliação primária.

QUAL É O PRÓXIMO PASSO APÓS A AVALIAÇÃO PRIMÁRIA?

Dando continuidade ao atendimento do paciente vítima de trauma, deve-se realizar a avaliação secundária no paciente que se encontre clinicamente estável. Este é o momento em que buscamos lesões que não ameaçam imediatamente a vida, mas que podem gerar sequelas, desconforto ou evoluir com piora do quadro clínico.

Sinais vitais, monitorização e responsividade devem ser checadas constantemente durante o exame. Havendo deterioração no quadro clínico em qualquer momento, deve-se prontamente refazer a avaliação primária.

Inicia-se pela história e prossegue-se com o exame físico detalhado. O mnemônico AMPLA pode ser usado para que se lembre o que deve ser questionado no momento da história de uma vítima de trauma:

- A – Alergias.
- M – Medicamentos em uso.
- P – Passado médico/prenhez.
- L – Líquidos e alimentos ingeridos recentemente.
- A – Ambiente e eventos relacionados ao trauma.

O exame físico neste momento deve focar em não deixar nenhuma lesão passar desapercebida. Realiza-se uma avaliação minuciosa craniocaudal como descrito a seguir.

Cabeça

Inspeção e palpação de toda a face e couro cabeludo procurando por deformidades e lacerações. Deve-se examinar a acuidade visual, motricidade ocular, reflexos pupilares (em pacientes com edema palpebral, o reflexo consensual pode ser testado com o uso do US *point-of-care*), hemorragia conjuntiva. Se o paciente estiver com lentes de contato, devem ser removidas neste momento.

Realiza-se inspeção da cavidade oral e de integridade de mucosa, dentes e arcabouço ósseo maxilofacial.

Coluna cervical e pescoço

Todo paciente politraumatizado tem risco potencial de ter lesão na coluna vertebral; desta forma, deve-se manter as precauções de mobilidade cervical.

É importante que seja palpado, inspecionado e auscultado o pescoço (investigando sopro carotídeo). Observa-se a presença de dor e sensibilidade a palpação.

A presença de discreto enfisema subcutâneo pode inferir lesões de vias aéreas que não foram notadas na avaliação primária.

Radiografias simples de coluna cervical têm um valor limitado e foram suplantadas em grande parte pela tomografia computadorizada (TC). Um exame neurológico normal associado a uma TC sem alterações é suficiente para descartar lesão em coluna cervical.

TABELA 2 Avaliação primária

A – (*Airway*) Avaliação das vias aéreas com restrição da mobilidade da coluna cervical ■ Mantenha alinhamento da coluna cervical ■ Avalie a perviedade das vias aéreas realizando uma pergunta simples ao paciente ■ Desobstrua se necessário: elevação do mento, tração mandibular, aspiração de secreções ■ Intubação caso o paciente não consiga proteger as vias aéreas ■ (se necessário, faça uso dos dispositivos extraglóticos e do *bougie*) Via aérea cirúrgica caso não seja possível a intubação ■ Realize exame neurológico sumário antes de intubar	
B – (*Breathing*) Ventilação e respiração ■ Instale máscara não reinalante a 10 L/min + oximetria de pulso ■ Inspecione, palpe e ausculte o tórax buscando por lesões ameaçadoras à vida e realize o tratamento imediato:	
Lesão de árvore traqueobrônquica	■ IOT com fibroscópio ■ Drenagem torácica (possivelmente mais de um dreno será necessário)
Pneumotórax hipertensivo	■ Punção de alívio com cateter 14G no 5º EIC ■ Se não obtiver sucesso: toracostomia digital
Pneumotórax aberto	■ Curativo de três pontos
Hemotórax maciço	■ Ressuscitação volêmice ■ Drenagem torácica
Tamponamento cardíaco	■ Toracotomia de emergência OU esternotomia ■ Na ausência de cirurgião habilitado: pericardiocentese guiada por US
C – (*Circulation*) Circulação com controle da hemorragia ■ Monitorização cardíaca, pressão arterial não invasiva ■ Avalie a presença de choque: nível de consciência, perfusão e pulsos ■ Instale dois acessos venosos calibrosos (18G). Próximos passos se não for possível acesso IV: IO, acesso central e flebotomia ■ Inicie a infusão IV de 1.000 mL de cristaloide a 39°C ■ Coleta de exames laboratoriais: Hb/Ht, INR, tipagem sanguínea, gasometria arterial com lactato, beta-HCG (para mulheres em idade fértil) ■ Aplicar pressão direta em locais com sangramento externo ativo, torniquete se necessário ■ Exames complementares à avaliação: eFAST, raio X de tórax AP, raio X de pelve AP, lavado peritoneal ■ Se houver pelve instável, realize a imobilização ■ Reconheça a necessidade de acionar o Protocolo de Transfusão Maciça com o auxílio do escore ABC ■ Se PAS < 90 mmHg + FC > 120 bpm: ácido tranexâmico 1 g IV em 10 min em até 3 h do trauma + 1 g IV nas próximas 8 h ■ TEG ou ROTEM se hemorragia extensa ou transfusão maciça	
D – (*Disability*) Avaliação neurológica ■ Avalie o nível de consciência com a escala de coma de Glasgow ■ Observe as pupilas em relação a resposta à luz e o seu tamanho ■ Teste a motricidade dos membros ■ Considere a realização de glicemia capilar em pacientes com rebaixamento do nível de consciência	
E – (*Exposure and Environment*) Exposição e controle do ambiente ■ Exponha totalmente o paciente e inspecione por lesões até então não encontradas, inclusive em região de dorso ■ Ajuste a temperatura ambiente da sala de emergência ■ Cubra o paciente com manta térmica ou cobertor aquecido	

AP: anteroposterior; eFAST: avaliação ultrassonográfica estendida direcionada para o trauma; EIC: espaço intercostal; FC: frequência cardíaca; IO: intraósseo; IOT: intubação orotraqueal; IV: intravenoso; Hb: hemoglobina; Ht: hematócrito; PAS: pressão arterial sistólica; ROTEM: tromboelastometria rotacional; TEG: tromboelastografia; US: ultrassonografia.

A avaliação radiográfica e a necessidade de mantermos precaução de mobilidade de coluna cervical podem ser evitadas se o paciente preencher os Critérios de Baixo Risco NEXUS (*National Emergency X-Radiography Utilization Study*) ou a Regra Canadense de Coluna Cervical, na Figura 1.

Tórax

A avaliação secundária do tórax consiste na inspeção de todo o tórax exposto, ausculta cardíaca e pulmonares. Pode-se realizar a percussão de campos pulmonares, palpação de todos os arcos costais, articulações costocondrais, clavículas e esterno.

Se um pneumotórax hipertensivo foi aliviado na avaliação primária, deve ser realizada drenagem tubular em selo d'água neste momento.

A TC de tórax está indicada se o paciente politraumatizado apresentar dor torácica importante, dispneia, sensibilidade esternal ou alteração no US torácico ou raio X de tórax.

Atente para lesões potencialmente ameaçadoras à vida: pneumotórax simples, hemotórax, tórax flácido, contusão miocárdica, rotura traumática de aorta, rotura diafragmática e rotura esofágica.

Abdome e pelve

Estigmas de trauma abdominal devem ser buscados durante a inspeção, como marcas de cinto de segurança, abrasões e escoriações, correlacionando a sua localização com uma possível lesão intra-abdominal.

Palpa-se o abdome como um todo observando se existe algum ponto localizado de dor ou sinal de irritação peritoneal. A pelve é examinada testando por sinais de instabilidade anteroposterior e anterolateral, assim como deve-se avaliar a sínfise púbica à procura de disjunção. O raio X AP de pelve tem pouca sensibilidade em diagnosticar todas as lesões possíveis de bacia, mas se encontrada uma fratura em livro aberto, é suficiente para inferir a necessidade de estabilização pélvica, embolização ou fixação cirúrgica. Pacientes assintomáticos, estáveis hemodinamicamente e sem alterações no exame físico da pelve não necessitam de radiografia de bacia.

Deve-se proceder à TC de abdome em pacientes vítimas de trauma abdominal fechado que se apresentem com dor abdominal, que tenham sido vítimas de trauma com cinética importante, eFAST anormal, hematúria macroscópica ou em doentes nos quais o exame físico abdominal não for confiável, como nos casos de rebaixamento do nível de consciência ou lesão distrativa, por exemplo.

Períneo, reto e vagina

Equimoses, lacerações e sangramentos uretrais levantam a suspeita de lesões de pelve e retroperitônio. Toque retal deve ser realizado nesses pacientes para avaliar a integridade da parede retal, presença de espículas ósseas palpáveis e de sangramento. Toque vaginal deve ser realizado em paciente em risco para este tipo de lesão.

Musculoesquelético

Deformidades, contusões e escoriações devem ser buscadas na avaliação das extremidades do paciente. Deve-se palpar proeminências ósseas à procura de dor e dificuldade de mobilização, sugerindo a possibilidade de fratura oculta. Atenção especial deve ser dada ao membro com dor desproporcional à lesão identificada, sugerindo a evolução de síndrome compartimental.

O dorso do paciente deve ser inspecionado e palpado por inteiro.

Neurológico

Novamente é realizada a avaliação do nível de consciência pela escala de coma de Glasgow, resposta pupilar e avaliação mais detalhada da motricidade e sensibilidade do paciente.

Reavaliação

O paciente deve ser reavaliado de forma contínua, observando alterações de sinais vitais, resposta à terapêutica da dor e presença de novas queixas ou piora do quadro inicial.

LITERATURA RECOMENDADA

1. ACS TQIP Best Practice Guidelines. Disponível em: https://www.facs.org/quality-programs/trauma/tqip/best-practice.
2. American College of Surgeons on Trauma. Advanced Trauma Life Support (ATLS) student course manual. 10. ed. Chicago: American College of Surgeons; 2018.
3. Brown CA, et al. The Walls manual of emergency airway management. 5. ed. Wolters Kluwer; 2018.
4. Fischer PE, Bulger EM, Perina DG, Delbridge TR, Gestring ML, Fallat ME. Guidance document for the prehospital use of tranexamic acid in injured patients. Prehospital Emergency Care. 2016;20(5):557-9.
5. Garland T. Effect of use of a bougie vs endotracheal tube and stylet on first-attempt intubation success among patients with difficult airways undergoing emergency intubation: a randomized clinical trial. The Journal of Emergency Medicine. 2018;55(2).
6. Lee CY, Bernard AC, Fryman L, Coughenour J, Costich J, Boulanger B, et al. Imaging may delay transfer of rural trauma victims: a survey of referring physicians. The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care. 2018;65(6):1359-63.
7. Marx J, Hockberger R, Walls R (eds.). Rosen's emergency medicine. 9. ed. Philadelphia: Saunders; 2018.
8. Moore EE, et al. Trauma. 8. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017.
9. Patel MB, Humble SS, Cullinane DC, Day MA, Jawa RS, Devin CJ, et al. Cervical spine collar clearance in the

obtunded adult blunt trauma patient. Journal of Trauma and Acute Care Surgery. 2015;78(2):430-41.

10. PHTLS Prehospital Trauma Life Support. 8. ed. Jones & Bartlett Learning; 2016.
11. Roberts I, Shakur H, Coats T, Hunt B, Balogun E, Barnetson L, et al. The CRASH-2 trial: A randomised controlled trial and economic evaluation of the effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events and transfusion requirement in bleeding trauma patients. Health Technol Assess. 2013;17(10).
12. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, et al. The STOP the Bleeding Campaign. Critical Care. 2013;17(2):136.
13. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: An updated European guideline. Critical Care. 2013;17(2).
14. Stapczynski JS, Tintinalli JE. Tintinalli's emergency medicine: A comprehensive study guide. 7. ed. New York: McGraw-Hill Education LLC; 2011.
15. World Health Organization. Global status report on road safety. Geneva: World Health Organization; 2015. Disponível em: http://www.who.int/violence_injury_prevention/road_safety_status/2015/en/.

Seção VIII

Emergências hepáticas e gastrointestinais

75

Encefalopatia hepática

Rodrigo Antonio Brandão Neto

Pontos importantes

- Encefalopatia hepática (EH) é uma complicação frequente em pacientes cirróticos graves, com mortalidade aproximada de 40% em um ano.
- O diagnóstico é clínico, embora os achados sejam não específicos, o que impõe a investigação de doenças que simulam a EH.
- Exames complementares visam avaliar o estado geral do paciente, procurar fatores precipitantes e excluir outras causas de encefalopatia.
- É importante estabilizar o paciente e corrigir distúrbios respiratórios, hemodinâmicos e metabólicos, pois esses sinais podem levar o paciente a óbito.
- As bases do tratamento são a correção do fator precipitante e a prescrição de lactulose.
- Rifamixina ou outros antibióticos devem ser adicionados à lactulose, se possível, se paciente sem resposta terapêutica em 48 horas.
- Outras opções terapêuticas, como sulfato de zinco e aspartato-ornitina, ainda não têm comprovação de eficácia.
- Após um episódio de EH, profilaxia secundária com lactulose e se possível rifamixina devem ser iniciadas.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

Encefalopatia hepática (EH) compreende um amplo espectro de distúrbios neuropsiquiátricos associados à insuficiência hepática aguda ou crônica, ocorrendo também em pacientes submetidos à derivação portossistêmica na ausência de doença hepatocelular.

As manifestações clínicas da EH podem ser de natureza extremamente heterogênea, com sintomas que variam desde um desempenho cognitivo próximo do normal (sendo as alterações geralmente só identificadas pelos familiares), até estados de confusão, estupor e coma. Entre esses extremos, os pacientes com EH podem apresentar sintomas e sinais como inversão do ciclo sono-vigília, desatenção, embotamento afetivo, comprometimento da memória, tremores, mioclonia, *flapping*.

Em pacientes com cirrose hepática, a EH pode estar associada a outras complicações da doença cronicamente, como ascite, sangramento varicoso e síndrome hepatorrenal. A EH é também uma das complicações mais graves da insuficiência hepática aguda, sendo que a presença de EH nesses pacientes indica um pior prognóstico, com até um quarto dos casos desenvolvendo aumento da pressão intracraniana por edema cerebral.

EPIDEMIOLOGIA

A EH ocorre em 30-40% dos pacientes com cirrose, em algum momento durante a sua evolução clínica, sendo que, após o primeiro evento, é comum os episódios se tornarem recorrentes.

A EH mínima ou assintomática ocorre em 20-80% dos pacientes com cirrose. O risco para o primeiro episódio de EH é de 5% a 25% dentro de 5 anos após o diagnóstico de cirrose, dependendo da presença de fatores de risco, especialmente outras complicações de cirrose, como ascite e, provavelmente, diabetes e hepatite C.

A prevalência de EH no momento do diagnóstico de cirrose é de 10-14%, em geral, de 16-21% em pacientes com cirrose descompensada, e de 10-50% em pacientes com *shunt* portossistêmico intra-hepático transjugular (TIPS).

A EH é responsável por aproximadamente 110.000 hospitalizações anuais (entre 2005-2009) nos

Estados Unidos, porém, infelizmente, não temos dados específicos sobre epidemiologia da EH em nosso país.

A mortalidade da EH é variável. Em um estudo de coorte publicado em 1999, que acompanhou pacientes não submetidos a transplante hepático, a mortalidade chegou a 58% em um ano. No entanto, nesses últimos 20 anos, observamos uma diminuição da mortalidade para índices próximos a 40%. Em um estudo de 2017, a classificação graus 3 e 4 de West Haven foi associada à mortalidade de 38% em 30 dias, comparada a 8% em pacientes com EH de graus 1 ou 2.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

O mecanismo fisiopatológico exato da EH ainda não foi completamente esclarecido, mas acredita-se que seja dependente de múltiplos fatores isolados ou combinados entre si. Acredita-se também que, na maioria dos casos, mais de um fator contribui para o desenvolvimento das alterações do sistema nervoso central (SNC).

O fígado exerce um importante papel no *clearance* hepático de produtos tóxicos produzidos no intestino, e o comprometimento da função hepática ou a presença de *shunts* portossistêmicos permite que essas toxinas cheguem à circulação sistêmica. Essas toxinas agem inibindo a neurotransmissão e apresentam efeitos deletérios na função cerebral.

Entre as toxinas, aquela que apresenta melhor associação com a EH é a amônia, um subproduto do metabolismo de nitrogênio. Sua formação ocorre por ação da enzima glutaminase, localizada dentro dos enterócitos do intestino delgado e do cólon, e também da ação de um grande número de bactérias produtoras de urease, localizadas no intestino. A amônia derivada do intestino é absorvida na circulação portal hepática e transportada para o fígado, onde, sob condições fisiológicas normais, entra no ciclo da ureia e é metabolizada. A amônia não utilizada por essa via primária é subsequentemente metabolizada dentro dos hepatócitos pela glutamina sintetase (GS), enzima que catalisa a conversão de amônia e glutamato a glutamina. Em pacientes com insuficiência hepática ou *shunts* portossistêmicos, o *clearance* de amônia pelo fígado está diminuído e as concentrações séricas se elevam.

O metabolismo extra-hepático da amônia também é de grande importância; assim, alterações renais e a perda muscular associada à hepatopatia contribui para o aparecimento da EH, pois os músculos são uma das formas de remoção da amônia da circulação sistêmica.

Estudos mostram que ocorre hiperamonemia arterial em mais de 90% dos pacientes com EH, embora seus níveis não sejam nem sensíveis, nem específicos para o diagnóstico de EH em pacientes cirróticos crônicos. Além disso, as discrepâncias de correlação direta entre concentração sérica de amônia e a gravidade da EH nesses pacientes sugere que, embora a amônia tenha um papel fundamental na patogênese da EH, ela parece não ser a única responsável pelas alterações neurocognitivas.

Outras alterações associadas com o aparecimento da EH incluem:

- Deposição de magnésio nos gânglios da base, o que justifica parcialmente as manifestações extrapiramidais da EH.
- Deficiência de zinco, que age como cofator no metabolismo da ureia e amônia e sua deficiência leva a aumento de amônia e falsos neurotransmissores.
- Ação de mediadores inflamatórios são contribuintes para o aparecimento da EH.
- Disfunção dos astrócitos causada pelo aumento de glutamato e amônia.
- Aumento da permeabilidade da membrana hematoencefálica a produtos tóxicos.
- Hiperatividade do sistema GABAérgico com ação endógena similar a benzodiazepínicos, com efeito negativo cerebral.
- Alteração do metabolismo de glicose cerebral.
- Outros fatores envolvidos na disfunção cerebral incluem serotonina, óxido nítrico, peptídeos opioides circulantes e radicais óxidos livres.
- Diminuição dos níveis de mioinositol induzida pelo aumento de amônia que diminui o tamponamento do excesso de glutamina no cérebro.
- Fatores precipitantes de EH como infecções bacterianas ou hemorragia digestiva alta e constipação intestinal com sobrecarga resultante de aminoácidos no trato gastrointestinal com aumento da produção de falsos neurotransmissores (benzodiazepínicos endógenos).

FATORES PRECIPITANTES DA EH

A EH apresenta múltiplos fatores precipitantes e raramente ocorre quando eles não estão presentes. As infecções são o mais importante desses fatores

e em algumas séries de casos publicados representam de 50-60% dos casos de EH, com destaque para a peritonite bacteriana espontânea (PBE). Pacientes com PBE desenvolvem EH em até 50% dos casos.

Outro importante fator precipitante são as hemorragias digestivas e eventos que aumentam a sobrecarga de aminoácidos nas porções distais do tubo digestivo, como a constipação intestinal.

Piora da função renal e alcalose metabólica secundária à desidratação pelo uso de diuréticos são causas importantes e negligenciadas de EH. Alterações eletrolíticas, em particular a hipocalemia, medicações e outros fatores também podem precipitar EH. Os principais fatores precipitantes de EH são resumidos na Tabela 1.

TABELA 1 Fatores precipitantes de encefalopatia hepática em ordem de frequência

▪ Infecções
▪ Sangramento gastrointestinal
▪ Uso de diuréticos
▪ Distúrbios hidroeletrolíticos
▪ Constipação
▪ *Shunts* portossistêmicos
▪ Medicações
▪ Alcalose metabólica
▪ Hipóxia
▪ Aumento da ingesta proteica
▪ Carcinoma hepatocelular
▪ Trombose de veia porta ou hepática

CLASSIFICAÇÃO

Os escores de classificação da EH utilizam as doenças associadas, a forma de apresentação ou a intensidade, como listadas a seguir. A mais utilizada é a de West Haven, que leva em conta múltiplos fatores e será comentada mais tarde.

As classificações da EH incluem:

1. Em relação a patologias associadas:
   - Tipo A: encefalopatia associada com insuficiência hepática fulminante.
   - Tipo B: encefalopatia associada com *shunt* portossistêmico na ausência de doença hepática intrínseca.

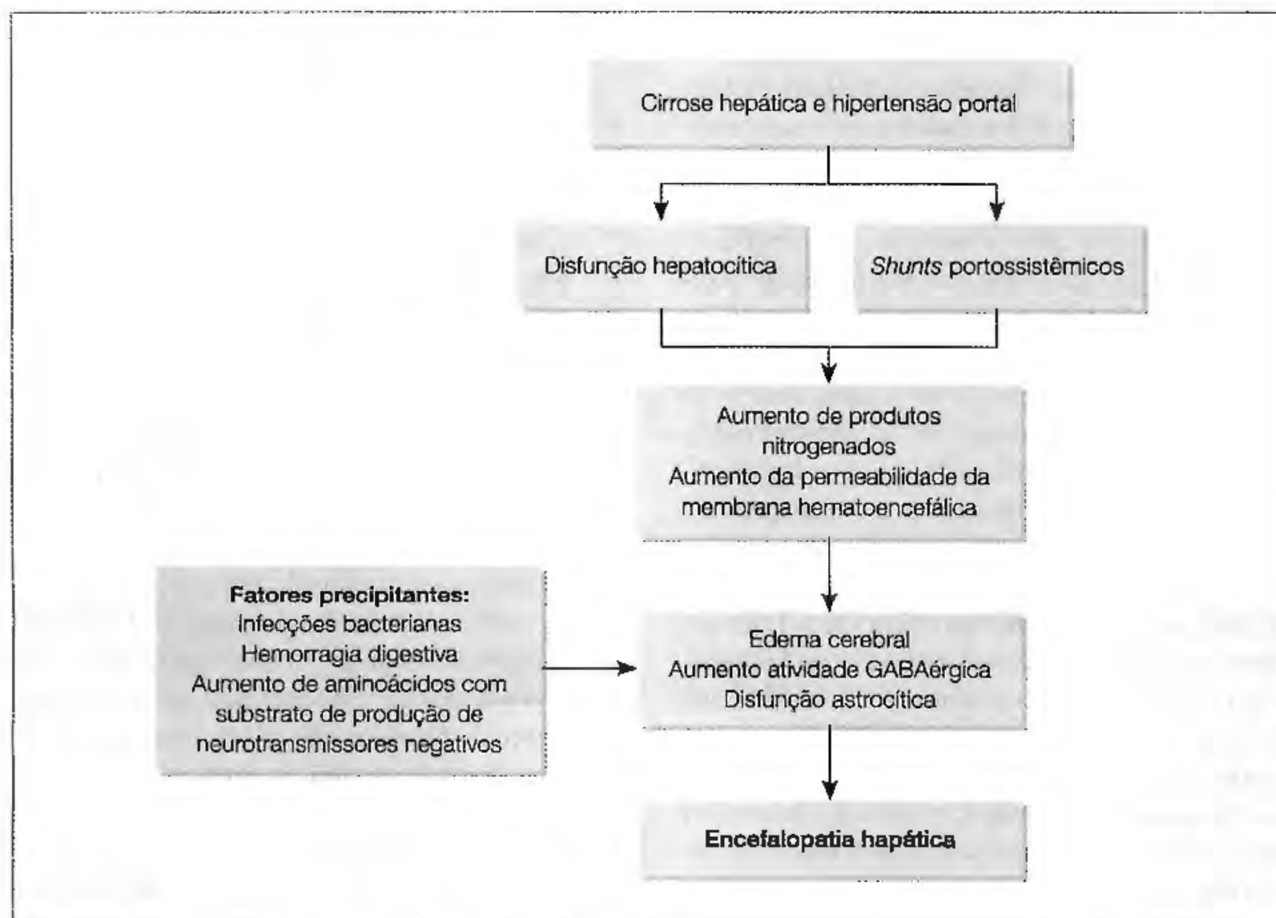


FIGURA 1 Fisiopatologia da encefalopatia hepática.

- Tipo C: encefalopatia associada com cirrose e hipertensão portal.

As manifestações clínicas dos tipos B e C são semelhantes, enquanto o tipo A tem características distintas e podem ser associadas com um aumento da pressão intracraniana e um risco de herniação cerebral.

2. Forma de apresentação:
   - Episódica: paciente só apresenta manifestações ocasionalmente, usualmente relacionada a algum fator precipitante.
   - Persistente: paciente mantém padrão de alterações comportamentais que estão sempre presentes, com episódios de piora importante. Usualmente associada a doença hepática grave.
   - Mínima: alterações apenas detectáveis em exames psicométricos.
3. Em relação a fatores precipitantes:
   - Associada a fatores precipitantes.
   - Espontânea.
   - Recorrente: sintomas recorrem em curtos intervalos de tempo (< 6 meses), com ou sem fatores precipitantes claros.
4. Em relação à intensidade:
   - Leve.
   - Grave.
   - Dependente de tratamento.

Em relação à gravidade da EH, a classificação de West Haven, que comentaremos posteriormente, é a melhor e mais objetiva para essa estratificação.

ACHADOS CLÍNICOS

A EH produz um amplo espectro de manifestações neurológicas e psiquiátricas inespecíficas, que podem ser de difícil reconhecimento.

Na sua expressão mais leve, as alterações são sutis, muitas vezes reconhecidas somente pelo círculo de convivência mais próximo do paciente. São identificadas apenas alterações de testes psicométricos voltados para a atenção, memória de trabalho, velocidade psicomotora e habilidade visual-espacial, bem como medidas funcionais eletrofisiológicas do cérebro. Uma de suas manifestações características nesse estágio é a presença de micrografia.

À medida que a EH progride, outras alterações podem ocorrer e incluem:

- Alterações do padrão do sono: muito comuns, podendo cursar com sonolência ou insônia. O ciclo sono-vigília é alterado com sonolência diurna excessiva e insônia noturna, embora uma completa inversão do ciclo sono-vigília seja infrequente.
- Alterações do estado de consciência: os pacientes apresentam desde desorientação progressiva temporoespacial, comportamento inapropriado e quadro confusional, estado de agitação ou sonolência, letargia, e até coma.
- Manifestações psiquiátricas: incluem a mudança repentina ou gradativa da personalidade, como apatia, euforia, agressividade, excitação e comportamento inadequado.
- Achados neurológicos: em pacientes não comatosos com EH, ocorrem principalmente anormalidades da motricidade, como hipertonia, hiper-reflexia e positivação do sinal de Babinski. Em contraste, reflexos profundos podem diminuir e até desaparecer no coma, embora os sinais piramidais ainda possam ser observados. Raramente, déficits neurológicos focais transitórios podem ocorrer. Hipocinesia, monotonia e lentidão da fala, tremor similar ao parkinsoniano e discinesia com movimentos voluntários diminuídos são achados comuns; em contraste, a presença de movimentos involuntários semelhantes a tiques ou coreia ocorre raramente.
- *Flapping* ou asterix: pode ser descrito como um movimento involuntário das mãos, semelhante ao bater de asas. Pode aparecer nos estágios intermediários da EH, mas desaparece no estupor e coma. Embora seja ocasionalmente descrito como um tremor, o *flapping* é, na verdade, uma forma negativa de mioclonia que consiste em perda do tônus postural. Deve ser testado provocando a dorsiflexão dos punhos, com os dedos separados. A presença de asterix ou *flapping* não é patognomônica de EH, pois pode estar presente em outras encefalopatias metabólicas, como uremia e narcose por hipercapnia.
- Hipertensão intracraniana: em pacientes com quadro de insuficiência hepática fulminante, a EH pode cursar com quadro importante de edema cerebral e aparecimento de sinais neurológicos localizatórios.
- Achados relacionados aos fatores precipitantes: como ressaltado, a EH sempre é consequência de um fator precipitante. Assim, pacientes com EH

devem apresentar os sintomas característicos da causa que levou à descompensação, como sintomas de infecção, sangramento ou obstipação.

Todas as manifestações da EH são, em teoria, completamente reversíveis. No entanto, estudos em pacientes transplantados hepáticos e em pacientes após resolução de repetidos ataques de EH lançam dúvidas sobre a reversibilidade completa das manifestações.

A EH deve ser classificada em relação à gravidade de suas manifestações, de acordo com a classificação de West Haven (Tabela 2). A importância dessa classificação é sua correlação com o prognóstico. Estudos mostram uma mortalidade 4 a 5 vezes maior em pacientes com EH graus 3 e 4 em comparação com EH graus 1 e 2.

O diagnóstico da EH exige a detecção de sinais sugestivos de EH em um paciente com insuficiência hepática grave (aguda ou crônica) e/ou *shunts* por hipertensão portal, que não têm causas alternativas óbvias de disfunção cerebral. O reconhecimento dos fatores precipitantes de EH (p. ex., infecção, sangramento e constipação) ajuda o diagnóstico de EH. O diagnóstico deve ser sempre considerado de exclusão.

São recomendações da American Association of Studies of Liver Disease em relação ao diagnóstico de EH:

- Os episódios de encefalopatia hepática devem ser classificados de acordo com o tipo de doença subjacente, a gravidade das manifestações, o curso do tempo e fatores precipitantes.
- A avaliação diagnóstica é necessária, considerando outras doenças que podem alterar a função cerebral e simulem EH.

EXAMES COMPLEMENTARES E DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de EH é clínico e de exclusão. Classificar a gravidade do paciente e as alterações descritas na classificação de West Haven é o padrão utilizado para determinar a presença de manifestações compatíveis com o diagnóstico de EH.

Os pacientes podem ter alterações do estado mental por outros motivos, como o uso de medicamentos, abuso de álcool, uso de drogas, efeitos de hiponatremia e doença psiquiátrica. Assim, os exames complementares servem em grande parte para exclusão desses diagnósticos diferenciais.

Os exames complementares têm como objetivo confirmar o diagnóstico de EH e afastar outros diferenciais, diagnosticar os fatores precipitantes e avaliar o estado geral do paciente. Na Tabela 3 listamos esses exames divididos entre essas quatro classes.

Exames específicos para avaliação da função do SNC na suspeita de EH não são rotineiramente solicitados, mas podem ser úteis em casos de dúvida diagnóstica ou terapêutica. A encefalopatia hepática mínima é definida como alteração em testes psicométricos ou disfunção cerebral em pacientes que não estão desorientados ou com asterix. O termo "mínimo" denota que não há nenhum sinal clínico, cognitivo ou outro, de EH.

TABELA 2 Classificação de West Haven de encefalopatia hepática

Estádio	Consciência	Função intelectual	Comportamento	Alterações neuromusculares
I	Inversão do ciclo sono-vigília, alterações do sono	Dificuldade em realizar somas e outras operações, pequeno déficit de atenção	Euforia, respostas exageradas	Tremor leve, discreta incoordenação e apraxia
II	Respostas lentas, letargia, alterações do sono	Perda de atenção, raciocínio lento, fala lentificada	Irritabilidade, perda de inibições	*Flapping*, alteração da escrita, fala arrastada
III	Desorientação, sonolência, confusão mental	Inabilidade de raciocinar, amnésia	Ansiedade ou apatia, comportamento inapropriado ou bizarro, raiva	*Flapping*, ataxia, reflexos alterados usualmente hipoativos, nistagmo
IV	Estupor ou coma	Perda do autorreconhecimento e resposta a estímulos	Sem manifestações de comportamento, paciente usualmente em coma	Babinsky, postura de descerebração e pupilas dilatadas. Rigidez ou coma. Paciente não mais apresenta *flapping*

TABELA 3 Principais exames na suspeita de encefalopatia hepática (EH)

Exames gerais	Exames para avaliar diagnósticos diferenciais	Exames para avaliar fatores precipitantes	Exames para confirmar diagnóstico de EH
Glicemia capilar	TC de crânio (se rebaixamento sem melhora ou sinais localizatórios)	Enzimas hepáticas	Amônia (utilidade limitada)
Sódio, potássio, ureia, creatinina	RM de crânio (indicações semelhantes a TC)	Endoscopia digestiva alta (se queda de Hb, toque retal com sangue ou EH persistente sem fator precipitante)	Eletroencefalograma (pode ter diminuição na frequência e aumento de amplitude de ondas cerebrais com desaparecimento de ondas alfa com substituição por ondas trifásicas; o padrão sugere, mas não é patognomônico de EH)
Urina 1 e urocultura	Liquor (se febre ou rebaixamento de consciência persistente)	USG ou TC abdominal	Exames psicométricos
Raio X de tórax	Eletroencefalograma (se suspeita de estado de mal ou encefalite herpética)	Paracentese diagnóstica (pesquisa de PBE)	
INR	Dosagem de tóxicos		
Hemograma	Hemoculturas		
Glicemia			
Gasometria			

INR: razão normalizada internacional; PBE: peritonite bacteriana espontânea; RM: ressonância magnética; TC: tomografia computadorizada; USG: ultrassonografia.

Assim, o ideal é que para sua determinação sejam realizados, pelo menos, dois testes psicométricos. É importante descartar fatores de confusão, como distúrbios neuropsiquiátricos, medicamentos psicoativos ou uso de álcool. O eletroencefalograma (EEG) pode detectar alterações na atividade cerebral cortical em todo o espectro de EH sem a cooperação do paciente ou de um efeito de aprendizagem. O exame não é específico e pode ser influenciado por distúrbios metabólicos, como a hiponatremia, bem como drogas.

EXAMES GERAIS

Exames de avaliação geral são necessários e incluem hemograma completo, coagulograma (INR), função renal, glicemia, eletrólitos e gasometria, lembrando que a glicemia capilar deve ser realizada em todos os pacientes com alteração de nível de consciência. Não esquecer que alterações hidroeletrolíticas são causas importantes de descompensação desses pacientes e devem sempre ser abordadas.

A dosagem de amônia arterial é o marcador mais estudado da doença. A elevação de seus níveis tem sensibilidade de 75 a 85%, porém existe pouca correlação entre seus níveis e a gravidade da EH. O uso da amônia para diagnóstico de EH permanece controverso e seu aumento não eleva a probabilidade diagnóstica de EH, porém se seus resultados forem normais, outros diagnósticos devem ser considerados.

Exames para determinar os fatores desencadeantes da EH

Esses exames devem sempre ser guiados pela história clínica e pelo exame físico.

Endoscopia digestiva alta deve sempre ser solicitada em pacientes com história de sangramento, toque retal com a presença de sangue ou queda de níveis de hemoglobina.

Exames de imagem como tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) são úteis principalmente para excluir os diagnósticos diferenciais de lesões intracranianas (hemorragias, infarto cerebral, abscesso). A TC de crânio é recomendada para excluir anormalidades estruturais em pacientes com sinais neurológicos focais, encefalopatia grave, sinais de trauma cranioencefálico (TCE), na ausência de fatores precipitantes ou nos pacientes que não apresentam melhora após

início de tratamento adequado. O risco de hemorragia intracerebral é pelo menos 5 vezes maior neste grupo de pacientes. A TC pode ser sugestiva de doença hepática se houver hipersinal em T1 nos gânglios da base.

Os exames de imagem abdominal, como ultrassonografia e tomografia de abdome, podem ser úteis na suspeita de peritonite bacteriana secundária, e ultrassonografia com Doppler pode ser necessária em pacientes com suspeita de síndrome de Budd-Chiari.

A punção liquórica pode ser útil na suspeita de meningite ou encefalite. Antes de realizar a punção liquórica, deve-se avaliar o coagulograma e a contagem de plaquetas.

A realização de paracentese diagnóstica é obrigatória em todos os pacientes com suspeita de EH e ascite, uma vez que PBE é um fator precipitante frequente de EH. Embora seja uma causa rara, em paciente sem outras causas aparentes deve-se dosar a alfafetoproteína para descartar a possibilidade de hepatocarcinoma.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Qualquer causa de rebaixamento do nível de consciência ou confusão mental pode entrar no diagnóstico diferencial da EH. Alguns autores sugerem usar a presença de *flapping* como um sinal diferenciador entre EH e outros diagnósticos diferenciais de alteração do nível de consciência, mas esse sinal é descrito também em pacientes com uremia, encefalopatia anóxica, hipercapnia, intoxicação por fenitoína e hipomagnesemia.

Nos casos de EH estádios I ou II, muitas vezes o paciente pode estar um pouco agitado e com alterações de comportamento. Nesses casos, em etilistas importantes, a síndrome de abstinência deve ser considerada se existe história de privação recente da ingestão de álcool (em geral, menos de 48 horas).

Outro diagnóstico diferencial importante é a síndrome de Wernicke-Korsakoff, que pode ser precipitada pela administração de glicose intravenosa na presença de deficiência de tiamina (vitamina B1).

TRATAMENTO

O tratamento inicial é principalmente com medidas de suporte, com avaliação da glicemia capilar e proteção de vias aéreas, estabilização hemodinâmica com ressuscitação volêmica se necessário, oxigênio se o paciente apresenta hipoxemia, monitorização, obtenção de acessos venosos calibrosos, além de outras medidas padrão da avaliação primária do paciente grave.

A correção do fator precipitante é a medida mais importante para o tratamento destes pacientes e cerca de 90% deles podem ser tratados apenas com essa correção.

Se os pacientes estiverem em uso de diuréticos, estes devem ser suspensos. Se presente hipocalemia, deve ser revertida, pois aumenta a produção de amônia.

Pacientes com EH podem estar agitados; nesse caso, o uso de haloperidol é uma opção mais segura que benzodiazepínicos. Ainda assim, o haloperidol deve ser usado criteriosamente.

A maioria das medicações rotineiramente utilizadas nesses pacientes não foi testada em estudos randomizados, controlados e são utilizadas com base em observações circunstanciais. No hospital, a colocação de uma sonda nasogástrica pode ser necessária para administrar as terapias orais em pacientes que são incapazes de engolir ou têm um risco aumentado de aspiração.

A lactulose é iniciada logo após o diagnóstico de EH. A medicação é um dissacarídeo não absorvível catalisado pela flora bacteriana intestinal, acidificando o meio e levando à diminuição da produção de amônia, convertendo NH_3 em NH_4^+. A medicação modifica a flora colônica, além do seu efeito laxativo. Uma grande metanálise não mostrou benefício com o uso de lactulose como um agente terapêutico para o tratamento de EH, mas ainda assim a lactulose é considerada o padrão-ouro do tratamento de pacientes com EH.

O objetivo com a medicação é obter de 2 a 4 evacuações pastosas ao dia, com dose inicial de 20 a 40 mL de 8/8 horas a 4/4 horas, com aumento progressivo se necessário, com dose máxima de 60 mL de 4/4 horas. Pode ainda ser utilizada por via retal em enema com 20-30% de lactulose em 1 litro de solução como manitol ou glicerina mantida por cerca de 1 hora, podendo ser repetida. Não existe evidência de benefício maior que com o uso da lactulose oral.

A ausência de efeito da lactulose deve levar a uma procura clínica de fatores precipitantes não reconhecidos e às causas que cursam com o comprometimento cerebral.

O uso associado de antibióticos como a neomicina ou o metronidazol pode ser útil. No caso da

neomicina, a dose é de 1 a 1,5 g de 6/6 horas. O metronidazol em dose de 250 a 500 mg de 8/8 horas é uma opção em pacientes. O uso de antibióticos associados à lactulose tem benefício questionável, mas são recomendados em pacientes que após 48 horas de tratamento com lactulose não apresentaram melhora clínica.

Entre os antibióticos, a medicação de escolha para tratamento da EH é a rifamixina, em dose de 550 mg, via oral de 12/12 horas. Estudos randomizados mostraram benefício da medicação associada a lactulose para tratamento da EH. Um estudo multicêntrico demonstrou que em pacientes com episódios prévios de EH a rifamixina associada à lactulose foi superior ao placebo em evitar a recorrência da EH. Não existem dados sólidos para apoiar o uso de rifaximina como medicação única para tratamento da EH.

A neomicina é uma outra opção, sendo a medicação de escolha em nosso serviço com a indisponibilidade da rifamixina; a dose é de 0,5-1 g via oral de 6/6 horas. A medicação é potencialmente nefrotóxica por conta do alto número de grupos aminopirrólicos (6 grupos), mas é de baixa absorção; assim, seu efeito nefrotóxico é pequeno. Ainda assim não é recomendado seu uso em pacientes com disfunção renal.

As recomendações em relação à dieta nesses pacientes incluem:

- A ingesta de energia diária deve ser de 35-40 kcal/kg de peso corporal ideal.
- A ingestão diária de proteína deve ser de 1,2-1,5 g/kg/dia.
- Pequenas refeições ou suplementos nutricionais líquidos distribuídos uniformemente ao longo do dia e um lanche de fim de noite devem ser oferecidos.
- Suplementação de aminoácidos de cadeia aromática oral pode permitir a entrada de nitrogênio recomendada para ser alcançada e mantida em pacientes com intolerância à proteína dietética. Não se recomenda mais o uso de restrições proteicas importantes, pelo risco de desnutrição que pode piorar ainda mais o estado geral do paciente e aumentar o risco de EH.

O uso de aminoácidos de cadeias aromáticas foi associado em uma metanálise com melhora de manifestações da EH. O aspartato-ornitina tem sido estudado para EH e parece ter um benefício marginal, mas outros estudos são necessários para avaliar sua eficácia.

Em relação a outras medicações:

- Flumazenil: droga com efeitos antagonistas à ação benzodiazepínica. A medicação melhora transitoriamente o estado mental na EH sem melhora na recuperação ou na sobrevida. O efeito pode ser importante em situações limítrofes para evitar a necessidade de ventilação assistida. Da mesma forma, o efeito pode ser útil em situações difíceis de diagnóstico diferencial, confirmando reversibilidade; não é recomendado de rotina e contraindicado em pacientes com antecedente de epilepsia.
- Laxativos e enemas: benéficos em pacientes com constipação. Fora dessa situação, o benefício é questionável. Não existem estudos suficientes com enema de polietilenoglicol, embora em um estudo tenha havido benefício superior à lactulose em relação a tempo de internação hospitalar. No momento, são recomendados apenas em pacientes com constipação.
- Probióticos: potencial de diminuir episódios de EH, apenas um estudo com benefício, não recomendados de rotina.
- Erradicação do *H. pylori*: a infecção por *H. pylori* é associada com produção de amônia, assim a erradicação do *H. pylori* poderia ter benefício. O benefício até esse momento é apenas teórico.
- Zinco: a reposição de zinco poderia diminuir a produção de amônia. Benefício apenas teórico.

PROFILAXIA

Pacientes com história prévia de EH têm indicação de realização de profilaxia primária, principalmente se houver episódios recorrentes de EH; a lactulose pode ser utilizada para essa situação, mas a evidência de benefício é maior com a rifamixina. Após a colocação de TIPS (*shunt* portossistêmico intra-hepático transjugular), devido às pressões portais muito baixas, pode aumentar o aparecimento de EH nesses pacientes e nem a rifaximina nem a lactulose conseguem impedir o aparecimento de EH pós-TIPS. Certos tipos de derivações, como derivações esplenorrenais, podem ser embolizadas com sucesso com a melhora da EH.

Se um fator precipitante puder ser controlado, como infecções recorrentes ou hemorragias de varizes, a terapia profilática para EH pode ser interrompida.

Aproximadamente 75% dos pacientes com EH sofrem de desnutrição proteico-calórica moderada a grave com perda de massa muscular e depósitos de energia. A restrição de proteínas crônica nesses pacientes é prejudicial, porque as exigências de proteína dos pacientes são relativamente maiores do que as de pacientes saudáveis e eles estão em risco de metabolismo com jejum acelerado.

Os pacientes podem apresentar concomitantemente encefalopatia de Wernicke. Se esta for suspeita, grandes doses de tiamina devem ser administradas por via parenteral antes de qualquer administração de glicose.

A administração de fluidos deve ser ajustada de modo a evitar a indução de hiponatremia, particularmente em pacientes com cirrose avançada. Se hiponatremia grave for corrigida, esta deve ser realizada lentamente.

O único tratamento definitivo para pacientes com EH é o transplante hepático. A EH por si só não é considerada uma indicação para o transplante hepático, a menos que associada com insuficiência hepática severa e outras complicações da cirrose.

A Tabela 4 resume os passos no manejo da EH.

INDICAÇÕES DE INTERNAÇÃO, TERAPIA INTENSIVA E SEGUIMENTO

Pacientes com EH grau I podem ser manejados ambulatorialmente, já a EH grau II depende de suporte familiar, correção do fator precipitante e grau de alteração do nível de consciência para ser tomada a decisão de internação.

Pacientes com encefalopatia graus III e IV devem ser internados e frequentemente necessitam de monitorização em unidade de terapia intensiva.

TABELA 4 Manejo da encefalopatia hepática (EH)

1. Em paciente em uso de diuréticos, deve-se retirá-los
2. Procurar identificar o fator precipitante e realizar medidas de intervenção em relação a ele
3. Medidas habituais de suporte de vida, incluindo avaliação de vias aéreas, circulação e se necessário com suporte ventilatório
4. Introduzir lactulose em dose inicial de 20-40 mL a cada 4-8 horas, com objetivo de conseguir de 2 a 4 evacuações pastosas ao dia
5. Em pacientes sem resposta em 48 horas, associam-se antibióticos; a medicação de escolha é a rifamixina 550 mg de 12/12 horas; outras opções incluem a neomicina e metronidazol
6. Como constipação é uma causa frequente de EH, em pacientes não responsivos às medidas habituais, mesmo sem história de constipação, deve-se considerar o uso de enema com 20 a 30% de lactulose: 200 a 300 mL de lactulose em 700 a 800 mL de solução para uso retal (soro, água, glicerina ou manitol); o enema deve ser retido por pelo menos 30 minutos e repetido se necessário
7. Em pacientes com EH refratária, considera-se o uso de aminoácidos de cadeias ramificadas e ornitina-asparatato. A quantidade de calorias recomendada na dieta é de 35-40 Kcal/kg de peso ideal e a quantidade de proteínas de 1,2 a 1,5 g/kg ao dia
8. Pacientes após um episódio de EH devem receber profilaxia secundária com lactulose e, se disponível, rifamixina. A profilaxia pode ser descontinuada se os fatores precipitantes da EH forem todos controlados

Todos esses pacientes necessitam de seguimento ambulatorial, realização de profilaxia medicamentosa, como já discutido, e referenciamento para um centro em que se possa considerar transplante hepático.

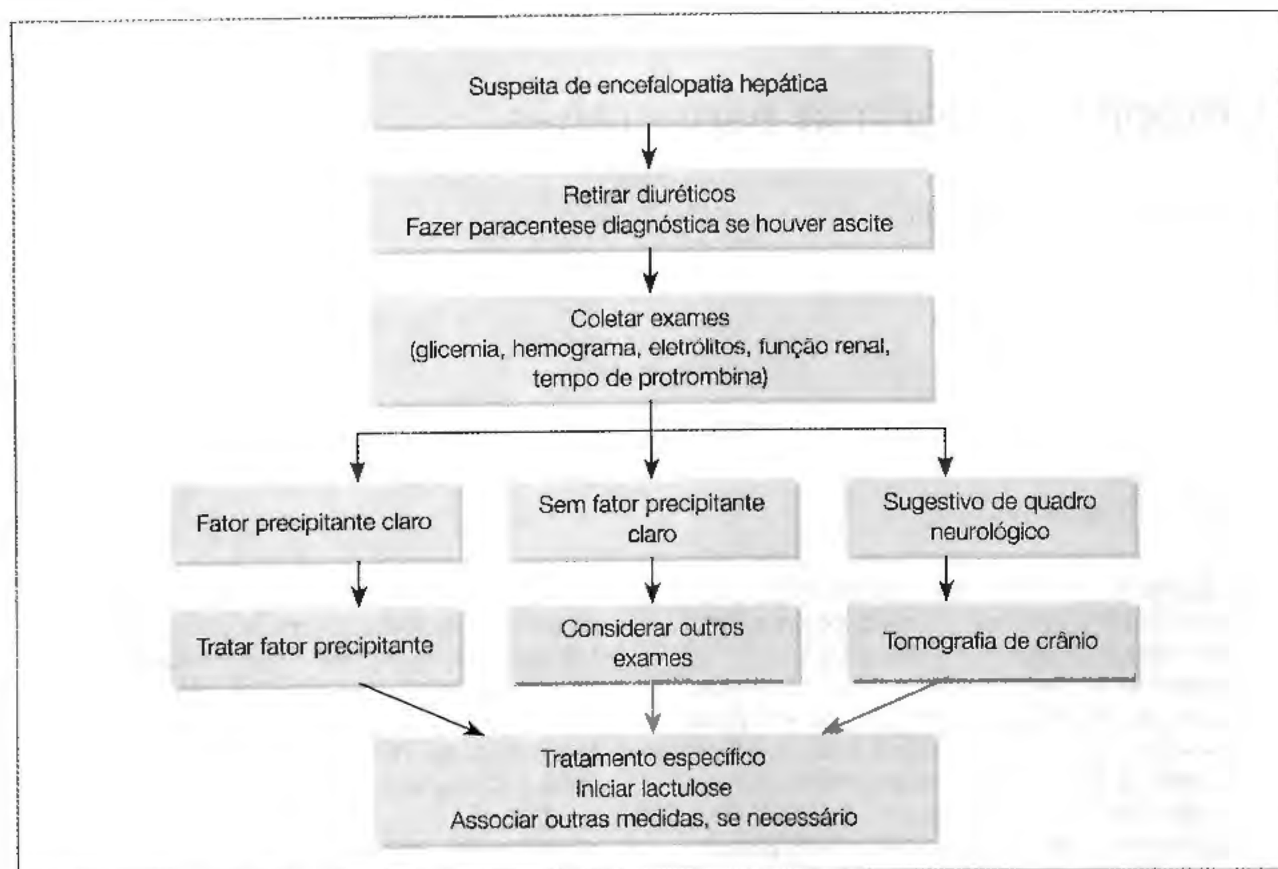


FIGURA 2 Manejo da encefalopatia hepática.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Aldridge DR, Tranah EJ, Shawcross DL. Pathogenesis of hepatic encephalopathy: role of ammonia and systemic inflammation. J Clin Exp Hepatol. 2015 Mar;5(Suppl 1):S7-S20.
2. Bajaj JS. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy. Aliment Pharmacol Ther. 2010;31:537.
3. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Ne G, Leevy CB, et al. Rifamixin treatment in hepatic encephalopathy. N Engl J Med. 2010;362(12):1071-81.
4. Cordoba J, et al. Hepatic encephalopathy. In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrew WC. Schiff's diseases of the liver. 10. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 569-600.
5. Ference P. Hepatic encephalopathy in adults: clinical manifestations and diagnosis. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 14 mar. 2018.
6. Ference P. Pathogenesis of hepatic encephalopathy. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 18 abr. 2018.
7. Francoz C, Glotz D, Moreau R, Durand F. The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis. J Hepatol. 2010;52(4):605-13.
8. Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. NEJM. 2009;361:1279-90.
9. Khungar V, Poordad F. Hepatic encephalopathy. Clin Liver Dis. 2012;16:301.
10. Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. Hepatology. 2009;49(6):2087-107.
11. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. Hepatology. 2014;60:715.
12. Zhu GQ, Shi KQ, Huang S, Wang LR, Lin YQ, Huang GQ, et al. Systematic review with network meta-analysis: the comparative effectiveness and safety of interventions in patients with overt hepatic encephalopathy. Aliment Pharmacol Ther. 2015;41:624.

76

Peritonite bacteriana espontânea

Rodrigo Antonio Brandão Neto

Pontos importantes

- A peritonite bacteriana espontânea (PBE) é uma das infecções mais comuns em cirróticos e cursa com elevadas morbidade e mortalidade.
- Os germes mais comumente isolados são as bactérias aeróbicas Gram-negativas (*E. coli* e *K. pneumoniae*) e, eventualmente, cocos Gram-positivos.
- Fatores de risco para seu aparecimento incluem concentração proteica da ascite < 1 g/dL, doença hepática avançada (Child C), sangramento gastrointestinal, infecções urinárias e episódios prévios de PBE.
- O quadro clínico é pouco específico (10-30% dos casos são assintomáticos). Por esse motivo, a paracentese deve ser realizada em todos os pacientes com cirrose e ascite admitidos no hospital ou que procuram o hospital por sangramento digestivo, encefalopatia hepática e complicações da cirrose ou sintomas que possam ser atribuíveis a PBE.
- O diagnóstico é baseado no aumento da contagem de polimorfonucleares (acima de 250 céls./mm^3).
- O tratamento de escolha é com cefalosporina de 3ª geração (ceftriaxona ou cefotaxima).
- A albumina deve ser indicada em pacientes com PBE com níveis de creatinina acima de 1 mg/dL, ureia > 60 mg/dL ou bilirrubinas totais acima de 4 mg/dL.
- A profilaxia da PBE deve ser indicada em pacientes com sangramento digestivo alto por 7 dias e mantida indefinidamente após episódio de PBE na alta hospitalar.
- Pacientes com mais de 2 microrganismos crescendo em cultura, sem melhora com antibiótico, com proteína e LDH no líquido ascítico elevados e concentrações de glicose no líquido ascítico diminuídas, devem levar em consideração o diagnóstico de peritonite bacteriana secundária.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

A peritonite bacteriana espontânea (PBE) é a infecção do líquido ascítico na ausência de um foco intra-abdominal de infecção. A PBE é definida pela presença de mais de 250 células polimorfonucleares/mm^3 e ausência de fonte cirúrgica de infecção.

É um evento comum em cirróticos, ocorrendo em 12% dos pacientes, conforme estudo recente. Séries de caso mais antigas referem a prevalência de PBE em 10 a 30% dos pacientes cirróticos na admissão hospitalar. Com a adoção da profilaxia de PBE em grupos de alto risco, é esperado que a PBE se torne menos frequente.

Por conta da alta incidência, a paracentese diagnóstica na admissão hospitalar é uma conduta padrão, que deve ser realizada em todos os pacientes.

Deve-se ressaltar que a PBE só ocorre em pacientes cirróticos com ascite. A mortalidade histórica de cirróticos com PBE varia de 20 a 40%, mas séries mais recentes mostram prognóstico melhor, embora ele seja dependente das condições associadas; pacientes sem choque e disfunção renal apresentam mortalidade < 10%, enquanto em pacientes com lesão renal aguda grave a mortalidade fica próxima a 60%.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

Um dos primeiros eventos necessários para que ocorra a PBE é a alteração da flora intestinal. Estudos recentes mostram alterações no microbioma intestinal de pacientes cirróticos, provavelmente causadas pela composição alterada do ácido biliar. Consequentemente, ocorre aumento na abundância

relativa de bactérias potencialmente patogênicas e sua translocação, atingindo linfonodos mesentéricos. Daí, essas bactérias caem na corrente sanguínea e, devido aos *shunts* causados pela hipertensão portal e à incapacidade funcional hepática, produzem bacteremias frequentes nesses pacientes.

Através dessas bacteremias espontâneas, bactérias chegam ao líquido ascítico, porém a evolução para infecção será dependente de fatores locais. Caso as defesas locais não sejam suficientes, a PBE se desenvolve.

São condições que diminuem as defesas do paciente, facilitando o aparecimento da PBE:

- Deficiência de complemento sérico, comum em cirróticos.
- Deficiência de opsoninas.
- Diminuição da função de macrófagos.
- Baixa concentração proteica no líquido ascítico.

A concentração baixa de proteínas no líquido ascítico correlaciona-se com diminuição de opsoninas, o que diminui o poder bactericida local e facilita a infecção.

Assim, os pacientes de alto risco são aqueles com gradiente de proteína do líquido ascítico/plasmática (GASA) > 1,1 g/dL, o que define ascite por hipertensão portal.

Outro grupo de alto risco para desenvolvimento da PBE são os pacientes com síndrome nefrótica, que, apesar de terem baixa concentração de proteína no líquido ascítico, apresentam GASA < 1,1. Por outro lado, os pacientes com ascite por carcinomatose peritoneal e outras condições raramente apresentam infecção espontânea do líquido ascítico.

Os agentes etiológicos mais frequentes são bactérias aeróbias Gram-negativas (*Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*) comuns na flora gastrointestinal e *Streptococcus pneumoniae*.

A literatura refere que usando balões de hemocultura mais de 80% das bactérias causadoras de PBE podem ser identificáveis em cultura do líquido ascítico. Infelizmente, essa não é a realidade de nosso serviço. No Departamento de Emergência do HC-FMUSP apenas 40% das culturas de líquido ascítico são positivas. Esses dados podem ser resultantes das características do serviço, como a alta complexidade de nossos pacientes e uso prévio de antibióticos. Em nossa casuística das culturas positivas, temos cerca de 45% das culturas positivas associadas a *E. coli*, cerca de 15 a 20% por *K. pneumoniae*, aproximadamente 8-10% de enterococos e pneumococos em 7-8% das culturas. A Tabela 1 resume a etiologia das PBE encontradas nas diferentes séries clínicas.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O quadro pode ser muito inespecífico e com poucos sintomas. Na verdade, 10 a 30% não apresentam sintomas sugestivos de PBE na chegada ao departamento de emergência.

Dor abdominal e febre são os sintomas mais frequentes, mas sinais de peritonismo, como descompressão brusca dolorosa, são pouco frequentes.

As manifestações muitas vezes são de piora de função renal ou hepática e nem sempre as esperadas em uma infecção intra-abdominal.

O diagnóstico sempre deve ser considerado em pacientes com complicações agudas de cirrose hepática, como encefalopatia, sangramento digestivo e insuficiência renal aguda.

Pacientes com cirrose avançada, sangramento digestivo, infecção urinária e episódios prévios de PBE têm risco particularmente aumentado de desenvolver PBE. As principais manifestações e a frequência com que ocorrem estão resumidas na Tabela 2.

FATORES DE RISCO

O principal fator de risco para o aparecimento da PBE é a presença de cirrose hepática grave com ascite. Nesses pacientes, outros fatores aumentam o risco, como níveis aumentados de bilirrubinas, hemorragia digestiva (risco de 20 a 40% de desenvolver PBE quando ocorre hemorragia digestiva em cirróticos), além de outras infecções.

TABELA 1 Microrganismos causadores de peritonite bacteriana espontânea

Microrganismo	Frequência
E. coli	43-46%
Klebsiella pneumoniae	10-15%
S. pneumoniae	6-10%
Streptococcus sp.	4-5%
Enterobactérias	4%
Outros Gram-negativos	10-12%
Estafilococos	3%
Enterococos	2%
Pseudomonas	1%

TABELA 2 Manifestações clínicas da peritonite bacteriana espontânea

Manifestação clínica	Frequência
Febre	69%
Dor abdominal	59%
Confusão mental	54%
Descompressão brusca positiva	49%
Diarreia	32%
Íleo paralítico	30%
Hipotensão	21-27%
Hipotermia	17%

Os principais fatores de risco para desenvolver PBE são os seguintes:

- Cirrose com Child C.
- PBE prévia (recorrência próxima a 70% em 1 ano).
- Proteínas totais do líquido ascítico < 1 g/dL.
- Sangramento gastrointestinal agudo.
- Infecção urinária, principalmente, e de outros sítios.
- Procedimentos invasivos como sondas e cateteres.

EXAMES COMPLEMENTARES, DIAGNÓSTICO E VARIANTES

O diagnóstico de PBE é dependente da punção de líquido ascítico.

A punção é segura e associada a baixo índice de complicações. Alteração do INR (comum nesses pacientes) não é contraindicação para realização da punção. Um estudo com mais de 4.000 paracenteses, incluindo pacientes com INR até de 8,3, não encontrou nenhum caso de hemoperitônio e apenas 10 pacientes necessitaram de transfusão sanguínea.

Após a punção, devem ser coletados exames gerais (ver a seguir) e pelo menos 10 mL de líquido ascítico, colocados em balões de hemocultura.

A positividade das culturas do líquido, se utilizado balão de hemoculturas, é descrita como de 80 a 90%, porém, se utilizados tubos secos convencionais, a positividade da cultura é de apenas 50%.

São considerados exames essenciais: contagem de células com diferencial e albumina do líquido ascítico.

Os pacientes com PBE necessariamente têm aumento de polimorfonucleares e gradiente albumina sérico/ascítico ≥ 1,1.

Outros exames realizados no líquido ascítico já foram discutidos no capítulo sobre ascite.

Outros exames em pacientes com PBE incluem:

- 1 par de hemoculturas.
- Ureia, creatinina, eletrólitos, bilirrubinas e proteínas séricas em todos os pacientes.
- Hemograma e coagulograma são úteis e podem mostrar coagulopatia associada e leucocitose, a presença de INR alargado que, como pontuado, não é uma contraindicação para o procedimento.

Outros exames são indicados conforme as circunstâncias clínicas de cada caso, como exames de urina 1 na suspeita de infecção urinária, ou exames de imagem na suspeita de peritonite bacteriana secundária. A Tabela 3 resume os exames solicitados na PBE.

A peritonite bacteriana espontânea é definida pela citologia do líquido ascítico revelando a presença de 250 ou mais polimorfonucleares/mm³.

A definição clássica de PBE presume, além da ascite com presença de número aumentado de polimorfonucleares, a presença de cultura positiva monomicrobiana (apenas 1 microrganismo na cultura), mas para iniciar o tratamento empírico não é necessária a presença de cultura positiva.

TABELA 3 Exames diagnósticos recomendados na peritonite bacteriana espontânea

Exames de primeira linha do líquido ascítico: ▪ Contagem de células com diferencial ▪ Concentração de albumina
Exames de segunda linha do líquido ascítico: ▪ Cultura do líquido ascítico ▪ Proteínas totais ▪ Glicose ▪ DHL ▪ Triglicérides ▪ Amilase ▪ Citologia oncótica ▪ Bilirrubinas
Exames no líquido ascítico para descartar PBS: ▪ Fosfatase alcalina ▪ CEA
Outros exames séricos: ▪ Hemoculturas ▪ Hemograma e coagulograma ▪ Função renal ▪ Na e K ▪ Proteínas séricas totais e frações ▪ Bilirrubinas

CEA: antígeno carcinoembrionário; DHL: desidrogenase láctica; K: potássio; Na: sódio; PBS: peritonite bacteriana espontânea.

A existência de aumento de polimorfonucleares no líquido ascítico estabelece o que classicamente é definido como ascite neutrocítica (mais de 250 polimorfonucleares/mm^3); a presença de ascite neutrocítica é o suficiente atualmente para caracterizar o que chamamos de PBE e já indica o início do tratamento. A diferenciação entre ascite neutrocítica e PBE clássica não é mais utilizada atualmente.

A bacterascite não neutrocítica monobacteriana é outra forma de manifestação da infecção ou colonização do líquido ascítico. Nesse caso, temos a presença de um microrganismo, mas com < 250 neutrófilos/mm^3, o que pode significar um processo de colonização sem caracterizar infecção propriamente dita do líquido ascítico.

A evolução natural da bacterascite nem sempre é previsível. Cerca de 32% dos pacientes evoluem para um quadro de aumento de polimorfonucleares no líquido, caracterizando portanto PBE e a necessidade de tratamento, porém 68% dos pacientes evoluem com resolução espontânea do quadro. Em geral, os pacientes que apresentam sintomas na apresentação são aqueles que evoluem com PBE. Assim, se sintomas como confusão mental e aumento da ascite estiverem presentes na chegada do paciente ao departamento de emergência e houver cultura positiva do líquido ascítico, é indicado o tratamento, mesmo se a contagem dos leucócitos não for alta. Caso seja identificada disúria ou infecção de outro sítio, também é indicado iniciar antibioticoterapia. Caso não exista nenhuma dessas circunstâncias, a recomendação é de repetir a punção em 48 horas. Caso ocorra aumento dos polimorfonucleares recomenda-se tratamento, caso persista a presença da bactéria sem aumento de neutrófilos, existe dúvida em relação à conduta mais apropriada, mas a maioria dos autores recomenda tratamento em casos de bacterascite persistente.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O principal diagnóstico diferencial a ser feito é o de peritonite bacteriana secundária (PBS), que pode ser dividida em dois grupos, o primeiro quando a causa da PBS é a perfuração de vísceras e o segundo é a presença de abscesso loculado na ausência da perfuração de vísceras.

A diferenciação entre PBE e PBS é fundamental, pois a mortalidade da peritonite secundária por perfuração de vísceras é de quase 100%; por outro lado, a taxa combinada de complicações importantes e mortalidade em pacientes com PBE submetidos a cirurgia por suspeita de PBS é de aproximadamente 80%.

Para realizar o diagnóstico diferencial entre PBE e PBS, deve-se levar em consideração a presença de cultura polimicrobiana (crescimento de 2 ou mais microrganismos) e a presença de pelo menos dois dos seguintes critérios:

- Glicose < 50 mg/dL.
- Proteínas totais > 1 g/dL.
- DHL > limite superior da normalidade do sérico.

Outro fator diferenciador é o número de polimorfonucleares no líquido ascítico. A peritonite secundária costuma ter milhares de polimorfonucleares em níveis quase sempre superiores aos encontrados em PBE, mas não é possível diferenciar as duas condições apenas com a citologia. Se o paciente for repuncionado e a análise do líquido ascítico mostrar ausência de decréscimo do número de polimorfonucleares, 48 horas após introdução de antibioticoterapia o diagnóstico de PBS passa a ser bastante sugestivo.

Na suspeita de PBS é indicada cobertura antibiótica para anaeróbios com metronidazol, além da antibioticoterapia usual para PBE. Além disso, exames de imagem como tomografia de abdome devem ser realizados, conforme indicação clínica.

A dosagem de antígeno carcinoembrionário (CEA) no líquido ascítico maior que 5 ng/mL e de fosfatase alcalina no líquido ascítico maior que 240 u/L é sugestiva também de PBS com sensibilidade de 92% e especificidade de 88%.

O diagnóstico diferencial da PBE engloba principalmente o de outras causas de ascite, como tuberculose peritoneal e carcinomatose peritoneal. Em geral cursam sem predomínio de neutrófilos e gradiente albumina sérica-ascítica diminuído, ao contrário da PBE, que cursa com gradiente aumentado.

Um dos diagnósticos diferenciais mais importantes são as ascites neoplásicas, que podem apresentar um grande número da celularidade, com mais de 250 polimorfonucleares, sem que haja PBE. Nesse caso, iremos verificar que as células polimorfonucleares representam bem menos de 50% das células totais, de forma que a ascite não pode ser considerada ascite neutrocítica, e não deve ser tratada como PBE.

Outras causas de ascite são discutidas no capítulo respectivo.

TRATAMENTO

O tratamento antibiótico deve ser iniciado imediatamente após o diagnóstico. Até a década de 1980, o tratamento de escolha era a combinação de ampicilina e gentamicina, porém a partir desta década verificou-se a alta eficácia do uso de cefalosporinas de terceira geração no tratamento desses pacientes, e passaram a ser as drogas de escolha.

A cefotaxima em dose de 2 g a cada 6 ou 8 horas é a mais estudada, mas a ceftriaxona pode ser utilizada em dose única diária de 2 g ou dose dividida de 1 g a cada 12 horas. A preferência em nosso serviço, devido ao custo e à possibilidade de tratamento com dose única diária, é pelo uso de ceftriaxona. O tempo de tratamento indicado com cefalosporinas é de 5 dias. A Tabela 4 resume o resultado de diversos estudos com antibioticoterapia em pacientes com PBE.

Recentemente cresceu o interesse em outras medicações, particularmente em uso oral:

- Ofloxacina 400 mg 2 vezes ao dia por 7 a 8 dias.
- Ciprofloxacina 500 mg 2 vezes ao dia por 7 dias.
- Amoxacilina/clavulonato: 875 mg 2 vezes ao dia por 7 dias.

São condições consideradas necessárias para o tratamento por via oral:

- Ausência de vômitos.
- Ausência de choque.
- Ausência de encefalopatia hepática em grau igual ou maior a 2.
- Creatinina em níveis menores que 3 mg/dL (pacientes com creatinina maior ou igual a 1 mg/dL têm indicação de reposição de albumina, portanto necessitam de internação).

Deve-se lembrar ainda que as quinolonas terão seu uso impossibilitado caso os pacientes já façam profilaxia de PBE com essas medicações.

A Tabela 5 resume as recomendações para o tratamento antibiótico em pacientes com PBE.

A paracentese de controle era usualmente realizada após 48 horas de tratamento com antibióticos. Em caso de queda de 25 a 30% no número de polimorfonucleares, teríamos um indicativo de sucesso do tratamento, porém esse procedimento não é necessário e deixou de ser recomendado. A punção de controle deve ser limitada a pacientes com resposta clínica inadequada.

TABELA 4 Estudos comparando esquemas antibióticos em pacientes com peritonite bacteriana espontânea

Estudo	Esquema antibiótico	Número de pacientes	Resolução da infecção	Sobrevida hospitalar
Felisart, 1985	Tobramicina (1,75 mg/kg 8/8 h EV) + ampicilina 2 g 4/4 h EV vs. cefotaxima 2 g 4/4 h EV	73	56% vs. 85%	61% vs. 73%
Rimola, 1995	Cefotaxima 2 g 6/6 h EV vs. cefotaxima 2 g 12/12 h EV	143	77% vs. 79%	69% vs. 79%
Navasa, 1996	Ofloxacina 400 mg 12/12 h VO vs. cefotaxima 2 g 12/12 h EV	123	84% vs. 85%	81% vs. 81%
Ricard, 2000	Amoxacilina/clavulonato 1 g/0,2 g EV seguido por 0,5 g/0,125 g 8/8 h VO vs. cefotaxima 1 g 6/6 h EV	48	87% vs. 83%	87% vs. 79%
Terg, 2000	Ciprofloxacina 200 mg 12/12 h EV por 7 dias vs. ciprofloxacina 200 mg 12/12 h EV por 2 dias seguido por 500 mg 12/12 h VO por 5 dias	80	76% vs. 78%	77% vs. 77%

TABELA 5 Antibioticoterapia na peritonite bacteriana espontânea

Antibiótico	Posologia	Duração do tratamento
Ceftriaxona	1-2 g EV 1 x/dia	5 dias
Cefotaxima	2 g EV 8/8 h	5 dias
Amoxacilina/clavulonato	1 g EV 8/8 h por 2 dias seguido de 500 mg 8/8 h VO se paciente estável	8-14 dias
Ciprofloxacina	200 mg EV 12/12 h por 2 dias, seguido de 500 mg VO 12/12 h por 5 dias	7 dias

A reposição de albumina demonstrou benefício em um importante estudo e é considerada conduta obrigatória nestes pacientes. Neste estudo, 126 doentes foram randomizados a tratamento-padrão com cefotaxima (63 pacientes) e comparados ao tratamento com cefotaxima e albumina (63 pacientes) em dose:

- Primeiro dia (D1): 1,5 g/kg de peso de albumina IV em 6 horas.
- Terceiro dia (D3): 1,0 g/kg de peso de albumina IV em 4-6 horas.

Os desfechos foram:

- Mortalidade intra-hospitalar: grupo cefotaxima isoladamente 29% vs. 10% grupo albumina; esse efeito também apareceu em análises posteriores de 6 meses e 1 ano de seguimento.
- Disfunção renal: grupo cefotaxima isoladamente 33% vs. 10% grupo albumina.

Os pacientes com maior benefício apresentavam creatinina na entrada maior que 1 mg/dL, bilirrubina total igual ou maior que 4 mg/dL e tempo de protrombina menor que 60%. Análises posteriores e a recomendação dos autores do trabalho é que a albumina não seja indicada em pacientes com creatinina menor que 1 mg/dL e bilirrubina total menor que 4 mg/dL na admissão hospitalar.

Embora nenhum outro estudo tenha replicado esses dados até o momento, uma metanálise mostrou que a infusão de albumina melhora o prognóstico de pacientes com cirrose hepática com qualquer tipo de infecção bacteriana. No entanto, estudos mais extensos ainda são necessários para que essa conduta seja consensual.

Em pacientes com suspeita de PBS deve-se ampliar a cobertura antibiótica com metronidazol e solicitar avaliação de equipe cirúrgica. Exames de imagem, principalmente tomografia de abdome, são necessários para avaliar essas hipóteses.

Profilaxia

Alguns estudos demonstram que pacientes cirróticos que fazem uso de inibidores de bomba de prótons apresentam risco aumentado de PBE, portanto, se possível, essas medicações devem ser evitadas.

Os pacientes com episódios prévios de PBE também têm indicação de profilaxia, no caso, por tempo indeterminado.

Nesses casos as opções são:

- Norfloxacina 400 mg/dia até transplante (primeira escolha).
- Ciprofloxacina 750 mg 1 x/semana até transplante.

Alguns estudos com uso intermitente de sulfametoxazol-trimetropim são relatados na literatura, mas a eficácia parece ser menor do que com o tratamento continuado.

Pacientes cirróticos com hemorragia digestiva têm indicação de profilaxia de PBE, pois apresentam alto risco de desenvolver infecção durante a internação; nesses casos, as opções são:

- Norfloxacina 400 mg 12/12 horas VO por 7 dias.
- Ciprofloxacina 200 12/12 horas EV por 7 dias.
- Ceftriaxone 1-2 g EV 1 x/dia por 7 dias.

A presença de ascite com menos de 1 g/dL de proteínas totais é um fator de risco isolado para o desenvolvimento de PBE. Porém, nessa população os resultados da profilaxia com norfloxacina são mais controversos. Alguns autores recomendam realizar profilaxia apenas de pacientes internados. As diretrizes de manejo desses pacientes publicadas em 2013 recomendam que em pacientes com proteínas do líquido ascítico abaixo de 1,5 g/dL, caso tenham creatinina maior que 1,2 mg/dL, bilirrubinas totais maiores que 3 g/dL ou Child C, deve-se considerar a realização de profilaxia.

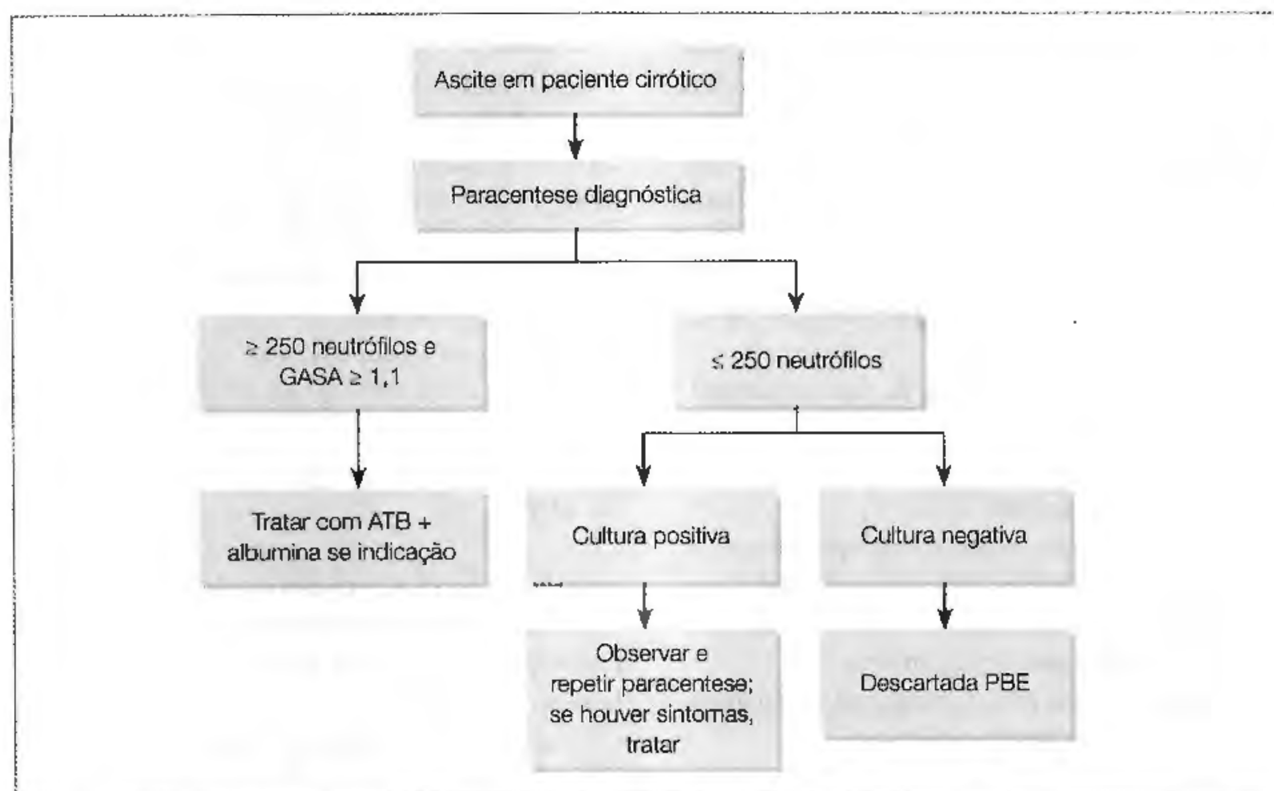


FIGURA 1 Ascite em paciente cirrótico.
ATB: antibioticoterapia; PBE: peritonite bacteriana espontânea.

LITERATURA RECOMENDADA

1. AASDL. Practice guidelines. Disponível em: http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/ascitesupdate2013.pdf. Acesso em: 18 abr. 2018.
2. Akriviadis EA, Runyon BA. The value of an algorithm in differentiating spontaneous from secondary bacterial peritonitis. Gastroenterology. 1990;98:127-33.
3. Bailey C, Hern HG. Hepatic failure: an evidence-based approach in the emergency department. Emergency Medicine Practice. 2010;12(4):1-22.
4. Ginès P, Cárdenas A, Arroyo V, Rodés J. Management of cirrhosis and ascites. N Engl J Med. 2004;350:1646-54.
5. Kramer L, Drumi W. Ascites and intraabdominal infection. Current Opinion in Critical Care. 2004;10:146-51.
6. Kwok CS, Krupa L, Mahtani A, Kaye D, Rushbrook SM, Phillips MG, et al. Albumin reduces paracentesis-induced circulatory dysfunction and reduces death and renal impairment among patients with cirrhosis and infection: a systematic review and meta-analysis. Biomed Res Int. 2013;2013:295153.
7. Runyon BA, AASLD. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases practice guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis, 2012. Hepatology. 2013;57:1651.
8. Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. Hepatology. 2013.
9. Runyon BA, AASLD Practice Guidelines Committee. Spontaneous bacterial peritonitis in adults: treatment and prophylaxis. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 19 abr. 2018.
10. Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis: diagnosis. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 19 abr. 2018.
11. Salerno F, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion improves outcomes of patients with spontaneous bacterial peritonitis: a meta-analysis of randomized trials. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11:123.
12. Sigal SH, Stanca CM, Fernandez J, Arroyo V, Navasa M. Restricted use of albumin for spontaneous bacterial peritonitis. Gut. 2007;56:597.
13. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruíz-del-Arbol L, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. N Engl J Med. 1999;341:403-9.
14. Wong CL, Holroyd-Leduc J, Thorpe KE, Straus SE. Does this patient have bacterial peritonitis or portal hypertension? How do I perform a paracentesis and analyze the results? JAMA. 2008;299:1166.
15. Wu SS, Lin OS, Chen YY, Hwang KL, Soon MS, Keeffe EB. Ascitic fluid carcinoembryonic antigen and alkaline phosphatase levels for the differentiation of primary from secondary bacterial peritonitis with intestinal perforation. J Hepatol. 2001;34:215-21.

77

Síndrome hepatorrenal

Rafael Oliveira Ximenes
Rodrigo Antonio Brandão Neto

Pontos importantes

- A síndrome hepatorrenal (SHR) é o desenvolvimento de insuficiência renal em pacientes com cirrose e ascite nos quais outras causas de falência renal foram excluídas.
- A síndrome cursa com alterações funcionais e não são encontradas alterações histopatológicas em biópsias renais ou necropsia.
- O diagnóstico é de exclusão, isto é, só pode ser feito quando outras causas de insuficiência renal forem descartadas.
- A SHR ocorre em cerca de 40% dos pacientes com cirrose e ascite durante a evolução da doença. Em hospitalizados com ascite por cirrose, está presente em 15-20% dos casos.
- O tratamento se baseia na infusão de albumina e, em casos em que não há resposta, terlipressina.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

A síndrome hepatorrenal (SHR) é definida como o desenvolvimento de insuficiência renal aguda em pacientes com cirrose e ascite, nos quais outras causas de falência renal foram excluídas. Os pacientes com SHR apresentam apenas alterações funcionais, sem alterações histopatológicas renais.

O diagnóstico é considerado de exclusão e ocorre em 40% dos pacientes com cirrose e ascite durante a evolução da doença. Em indivíduos hospitalizados com ascite por cirrose, está presente em 15-20% dos casos e em 50% dos casos de cirrose avançada. No primeiro ano após o diagnóstico de cirrose, cerca de 18% dos pacientes desenvolvem SHR.

Anteriormente, a definição de lesão renal no paciente com SHR eram níveis de creatinina > 1,5 mg/dL. Em janeiro de 2015, foi publicado um novo consenso pelo International Club of Ascites, que passou a aplicar os mesmos critérios usados com outras doenças para definir lesão renal no hepatopata. Esse critério passa a ser aumento de 0,3 mg/dL na creatinina comparado a valores das últimas 48 h ou aumento de 50% dos valores de creatinina em relação aos ambulatoriais de até 3 meses atrás.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da SHR não é completamente conhecida.

A atual teoria afirma que, nos pacientes com doença hepática avançada ou fulminante, ocorre vasodilatação na circulação esplâncnica, ocasionada por maior disponibilidade de óxido nítrico e outras substâncias vasodilatadoras circulantes. Acredita-se que esse fenômeno ocorra pelas alterações da citoarquitetura hepática, que levam a aumento da circulação portal e à formação de *shunts*, permitindo que certas toxinas (ou os próprios mediadores produzidos na circulação esplâncnica) não sejam depuradas pelo fígado. Além disso, também há quebra de barreiras locais, o que aumenta a chance de translocação de produtos bacterianos, como o lipopolissacarídeo (endotoxina) para a circulação sistêmica.

Essa vasodilatação esplâncnica é interpretada pelos barorreceptores como uma diminuição do volume circulante efetivo. A resposta, no território renal, é a produção de substâncias vasoconstritoras com ação local e sistêmica, como catecolaminas, vasopressina, endotelina, prostaglandinas e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Dessa

maneira, ocorre uma resposta de vasoconstrição sistêmica e principalmente local, o que resulta em intensa redução da taxa de filtração glomerular.

Além do *clearance* hepático diminuído dos vasodilatadores circulantes, pacientes com cirrose podem também apresentar alterações no débito cardíaco que contribuem para aumentar a hipoperfusão renal. Os pacientes cirróticos mostram circulação hiperdinâmica e, apesar de valores habituais de fração de ejeção, o débito cardíaco neles é relativamente baixo. Caso o indivíduo desenvolva hipovolemia, infecções ou outros eventos, o equilíbrio mantido pela circulação hiperdinâmica é quebrado e ele pode manifestar piora da vasoconstrição renal com evolução para insuficiência renal.

Também é necessário frisar que os rins de pacientes com SHR são histologicamente normais, assim como a função tubular, o que é evidenciado pela ávida retenção de sódio e água que ocorre nessa porção do néfron.

Por último, é preciso frisar que a SHR acontece quase sempre associada a algum evento precipitante, sendo o mais importante deles a peritonite bacteriana espontânea (PBE). Em 30% dos casos, pacientes com diagnóstico de PBE podem evoluir com SHR, mesmo com a antibioticoterapia adequada ou com resolução da PBE. A provável causa é a translocação bacteriana, que pode provocar uma resposta inflamatória, com aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF-alfa e interleucina-6) e de fatores vasodilatadores (óxido nítrico) na circulação esplâncnica. Essa resposta pode levar à vasodilatação de vasos arteriais esplâncnicos, contribuindo para o aparecimento da síndrome. Além das infecções, paracentese sem reposição adequada de albumina e hemorragia digestiva são também fatores precipitantes para a SHR. Os principais fatores precipitantes estão citados na Tabela 1.

TABELA 1 Fatores precipitantes da síndrome hepatorrenal

• Peritonite bacteriana espontânea
• Outras infecções
• Hepatite alcoólica aguda
• Paracentese de grande volume sem reposição adequada de albumina
• Hemorragia digestiva
• Sangramento intraperitoneal
• Uso de diuréticos (raramente como causa isolada)

ACHADOS CLÍNICOS

Como qualquer quadro de insuficiência renal, o início da SHR pode ter somente sintomas inespecíficos ou ser oligossintomático, e os pacientes podem ter o diagnóstico apenas como achado de exame laboratorial.

O principal achado é a redução do débito urinário, e pode ser difícil diferenciar entre a SHR e a insuficiência pré-renal associada a um quadro séptico ou à hipovolemia. Assim, medir o volume urinário em 24 h é essencial. Se menor que 500 mL, o diagnóstico de SHR deve ser considerado.

O sedimento urinário é usualmente normal e pouco útil. Assim, uma prova de volume é necessária para o diagnóstico. Excetuando a oligúria, não existem outros sinais diagnósticos da SHR, e mesmo esta ocorre em outras formas de disfunção renal.

Os pacientes podem apresentar achados de doença hepática avançada, incluindo icterícia, circulação colateral e eritema palmar, entre outros. Outras complicações da cirrose como encefalopatia hepática ou sangramento por varizes esofágicas podem estar presentes. Ascite é um achado universal nesses pacientes e hoje é considerado critério diagnóstico para SHR.

Na maioria das vezes, existe algum fator precipitante, como uso de medicações nefrotóxicas, hepatite alcoólica, PBE, retirada de líquido ascítico sem reposição de albumina e sangramento digestivo, entre outras (Tabela 1).

EXAMES COMPLEMENTARES E DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de SHR é de exclusão, feito a partir do momento em que outras causas de insuficiência renal aguda são descartadas. Assim, não existe um exame diagnóstico para SHR.

Os exames laboratoriais são dirigidos a uma avaliação da função renal e dos distúrbios hidroeletrolíticos. Dessa forma, é recomendada a dosagem de creatinina, ureia, sódio, potássio e gasometria venosa para avaliação do equilíbrio acidobásico.

É comum os pacientes apresentarem hiponatremia, com Na sérico < 130 mEq/L (anteriormente considerado critério diagnóstico menor para SHR, mas hoje abandonado) e hipercalemia.

Exames para descartar outras etiologias de lesão renal incluem:

- Exames urinários (amostra isolada): urina tipo I, creatinina, sódio e proteinúria.

- Dosagem de sódio urinário pode ser útil; usualmente na SHR, Na urinário é menor que 10 mEq/L, mas em cerca de 5% a 10% dos casos pode estar normal ou aumentado.
- Fração de excreção de sódio é < 1% em mais de 90% dos casos; pode estar normal, principalmente em pacientes com aumento de bilirrubinas.
- Osmolaridade urinária em geral é maior que osmolaridade plasmática.
- Ultrassonografia de rins e vias urinárias para descartar alterações funcionais e doença renal obstrutiva.

São também úteis os exames para avaliar a extensão da disfunção hepática, como tempo de protrombina (TP) e INR, fator V, albumina sérica, transaminases e bilirrubinas.

Em pacientes com ascite, a punção do líquido ascítico é mandatória, uma vez que PBE é um fator importante de precipitação de SHR e ocasiona poucos sintomas.

Deve-se também colher hemograma completo (suspeita de infecção e/ou sangramento), radiografia de tórax (descartar pneumonia) e endoscopia digestiva (se suspeita de hemorragia digestiva).

Biópsia renal raramente é necessária e deve ser reservada se houver suspeita forte de lesão renal de outra etiologia e o paciente não responder ao tratamento inicial da SHR.

Em 2015, os critérios diagnósticos para SHR foram modificados. Anteriormente, creatinina sérica > 1,5 mg/dL era considerada um desses critérios, mas novos foram estabelecidos e estão resumidos na Tabela 2.

A doença pode ser classificada em:

- Estágio 1: aumento de creatinina sérica ≥ 0,3 mg/dL OU aumento de creatinina sérica > 1,5-2,0 × o basal.
- Estágio 2: aumento de creatinina sérica > 2,0-3,0 × o basal.
- Estágio 3: aumento de creatinina sérica > 3,0 × o basal OU creatinina sérica ≥ 4,0 mg/dL com elevação aguda ≥ 0,3 mg/dL OU início de diálise.

Apesar de não mais fazerem parte dos critérios diagnósticos da SHR, algumas alterações podem ajudar no diagnóstico:

- Ascite de difícil controle (sem resposta a diuréticos) ou refratária.
- Hiponatremia.
- Tendência à hipotensão arterial.

TABELA 2 Critérios diagnósticos para síndrome hepatorrenal

Cirrose com ascite
Aumento de creatinina sérica ≥ 0,3 mg/dL em 48 h OU um aumento percentual de creatinina sérica > 50% em relação à creatinina basal* conhecida ou presumivelmente ocorrido nos últimos 7 dias
Sem melhora, com reposição volêmica com albumina 1 g/kg (máximo de 100 g/dia) por 48 h
Ausência de choque
Ausência de tratamento com drogas nefrotóxicas
Ausência de doença renal parenquimatosa que pode ser verificada pela falta de proteinúria maior que 500 mg/dia, hematúria maior que 50 hemácias/campo e alterações ultrassonográficas renais

* Creatinina basal é definida como a mais recente colhida nos últimos 3 meses com o paciente compensado. Se não houver dosagem de creatinina prévia disponível, pode-se considerar como basal a creatinina da admissão hospitalar. Se ela já for alterada e o paciente não tiver sinais de doença renal crônica, estimar a creatinina basal pela modificação dietética na doença renal (MDRD) considerando uma taxa de filtração glomerular de 75 mL/min/1,73 m² (usar calculadora fornecida).

- Fração de excreção de sódio (FENa) < 0,5% (a maioria apresenta FENa < 0,1-0,3%).
- Lesão renal aguda (LRA) estádios 2 ou 3.

A doença pode ser classificada ainda em:

- Tipo 1: caracterizada por rápida progressão da falência renal, evolução em menos de 2 semanas e nível de creatinina sérica superior a 2,5 mg/dL; anteriormente o critério apresentava como alternativa aos níveis de creatinina o *clearance* de creatinina inferior a 20 mL/min, mas definições recentes desconsideram o *clearance* para o diagnóstico. O prognóstico é extremamente ruim e a média de sobrevida é de cerca de 2 semanas sem tratamento.
- Tipo 2: caracterizada por falência renal de instalação mais lenta e creatinina sérica superior a 1,5 mg/dL; anteriormente o *clearance* de creatinina inferior a 40 mL/min podia ser usado para o diagnóstico, mas definições recentes utilizam apenas os níveis de creatinina. Apresenta melhor prognóstico e ocorre principalmente em pacientes com ascite refratária ao emprego de diuréticos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A SHR é um diagnóstico de exclusão, portanto, todas as causas de insuficiência renal fazem parte do diagnóstico diferencial.

Achados como hematúria e proteinúria sugerem outros diagnósticos como glomerulopatias e, assim, sua ausência é necessária para o diagnóstico.

O principal diagnóstico diferencial é a lesão renal pré-renal, e a prova volêmica com uso da albumina é a forma de diferenciação entre as duas situações.

Outros diagnósticos diferenciais importantes incluem:

- Necrose tubular aguda sugerida por sedimento urinário com cilindros granulosos ou céreos; exames recentemente desenvolvidos, como a dosagem de N-GAL urinário, podem ajudar na diferenciação, com o N-GAL aumentado na necrose tubular aguda e normal na SHR.
- Uropatia obstrutiva que pode ser descartada com USG de rins e vias urinárias.
- Doenças renais como as glomerulonefrites devem ser descartadas; a avaliação, nesse caso, inclui verificar se o paciente apresenta proteinúria, hematúria e sedimento urinário sugestivo dessas alterações.

A Tabela 3 apresenta o diagnóstico diferencial de LRA em pacientes com cirrose hepática.

As principais causas de LRA em cirróticos são apresentadas na Tabela 4.

TRATAMENTO

Em pacientes com suspeita de SHR, deve-se suspender os diuréticos e realizar expansão com albumina humana endovenosa (EV) na dose de 1 g/kg/dia por 2 dias consecutivos, sendo a dose máxima de 100 g/dia. Cada frasco de 50 mL de albumina a 20% tem 10 g de albumina e deve ser administrado no tempo de infusão de 10-30 min, podendo esse tempo ser prolongado no caso de pacientes para os quais há receio de congestão pulmonar. O principal efeito colateral da administração da albumina é justamente a congestão pulmonar, situação na qual ela deve ser suspensa e a hipervolemia, tratada com o uso de diuréticos. A reposição volêmica com 1,5 L de solução fisiológica era recomendada até 2008 como prova volêmica nesses pacientes, mas foi abandonada por conta da menor eficácia da albumina na reposição da volemia em pacientes hepatopatas.

Estudos têm avaliado a eficácia de vasoconstritores. A primeira medicação estudada foi a ornipressina, que teve bons efeitos em estudos experimentais, mas foi abandonada por seus efeitos colaterais. Estudos posteriores mostram benefício com o uso de norepinefrina, e um estudo retros-

TABELA 4 Causas de disfunção renal em pacientes cirróticos

Causa	Frequência
Necrose tubular aguda por sepse	40-46%
Insuficiência renal pré-renal	30-35%
Síndrome hepatorrenal	10-16%
Doença renal parenquimatosa	8-10%
Uropatia obstrutiva	0-2%

TABELA 3 Diagnóstico diferencial da lesão renal aguda (LRA) em cirrose

	Pré-renal	SHR	NTA
Estadiamento da LRA	Geralmente 1 ou 2	Geralmente 2 ou 3	Geralmente 2 ou 3
Desencadeantes	Diuréticos, vômitos, diarreia, hemorragia digestiva, IECA, BRA, AINEs, contraste iodado	Paracentese de grande volume, infecções bacterianas, hepatite alcoólica	Choque, aminoglicosídeos, vancomicina, AINEs, contraste iodado
Ascite	Indiferente	De difícil controle (sem resposta a diuréticos) ou refratária	Indiferente
Pressão arterial	Indiferente	Tendência a hipotensão	Choque
Sódio sérico	Indiferente	< 130-135 mEq/L	Indiferente
Sódio urinário	< 20 mEq/L	< 20 mEq/L	> 40 mEq/L
FENa	< 0,5%	< 0,1-0,5%	> 0,5-2%
Proteinúria*	< 500 mg/24 h	< 500 mg/24 h	> 500 mg/24 h
Cilindros granulosos	Ausentes	Ausentes	Presentes
Resposta a albumina	Presente	Ausente	Ausente

* Em vez da proteinúria de 24 h, pode-se utilizar o índice de proteinúria:creatinina urinária (ambos de amostra isolada). Um índice de 0,5 corresponde a uma proteinúria de 500 mg/24 h. AINEs: anti-inflamatórios não esteroidais; BRA: bloqueadores do receptor de angiotensina-II; FENa: fração de excreção de sódio; IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; NTA: necrose tubular aguda; SHR: síndrome hepatorrenal.

pectivo com 60 pacientes indicou benefício com a combinação de octreotide, midodrina e albumina.

A medicação mais bem estudada para esse propósito, com o melhor desempenho hemodinâmico e segurança, parece ser a terlipressina. A terlipressina é recomendada como tratamento pela maior parte da literatura com benefícios relativos à melhora de função renal e à diminuição da mortalidade. Durante o tratamento com terlipressina, deve-se continuar a administração concomitante de albumina EV na dose de 1 g/kg no D1 e 20 a 40 g/dia nos demais dias (dose sugerida: 30 g/dia ou conforme a tolerância do paciente).

A dose da terlipressina para tratamento da SHR varia nos estudos entre 0,5 mg e 3 mg a cada 4 ou 6 h e não existe uma definição clara de qual esquema terapêutico apresenta vantagem.

Em nosso departamento de emergência seguimos o seguinte protocolo específico:

- Dose inicial da terlipressina em pacientes com SHR é de 1 mg, EV, de 6/6 h.
- Após 2 dias de tratamento, deve-se avaliar a resposta (queda de 25% da creatinina em relação à dose inicial).
- Em pacientes responsivos, a dose da terlipressina é mantida e o tratamento continuado até que a creatinina retorne para, no máximo, 0,3 mg/dL acima da creatinina basal ou até o tempo máximo de 14 dias.
- No caso de pacientes respondedores parciais (queda de pelo menos 1 estágio da classificação ICA-AKI, porém com creatinina > 0,3 mg/dL acima do basal), para que a creatinina pare de cair, deve-se tomar uma decisão pelo aumento da dose caso a caso até resposta completa, continuidade da mesma dose até 14 dias ou suspensão do tratamento.
- Em pacientes não responsivos, a dose de terlipressina deve ser aumentada a cada 2 dias até que haja resposta ou até a dose máxima de 12 mg/dia. A sequência recomendada é: 1 mg, EV, de 6/6 h → 1 mg, EV, de 4/4 h → 2 mg, EV, de 6/6 h → 2 mg, EV, de 4/4 h.

Alternativamente, pode-se utilizar a terlipressina em infusão contínua, em especial com pacientes para os quais há maior receio de eventos adversos. Nesse caso, deve-se iniciar com 3 mg/dia, e a dose precisa ser aumentada em 1 mg/dia a cada 2 dias se não houver resposta. Sugere-se diluir a dose em soro glicosado 5%, 50 mL, e administrá-la com bomba de infusão contínua.

TABELA 5 Efeitos colaterais da terlipressina

▪ Congestão pulmonar
▪ Eventos isquêmicos: infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC), isquemia periférica, isquemia intestinal, isquemia testicular, necrose cutânea
▪ Bradiarritmias e taquiarritmias

Os principais efeitos colaterais da terlipressina estão na Tabela 5. Pelo seu perfil de eventos adversos, a terlipressina é contraindicada no caso de pacientes com doença cardiovascular conhecida (doença arterial coronariana, cerebrovascular ou periférica, arritmias) e deve ser usada com cautela no caso de pacientes com fatores de risco para doenças cardiovasculares (idosos, diabéticos, hipertensos, dislipidêmicos).

Na ocorrência de eventos adversos, deve-se suspender a terlipressina. Caso se trate de evento grave, ela não deverá ser reintroduzida. Em eventos leves, pode-se considerar reintroduzir a terlipressina após a resolução deles em dose mais baixa e/ou em infusão contínua.

A Figura 1 aborda o manejo dos pacientes com SHR.

É preciso lembrar, ainda, que os pacientes com cirrose hepática podem apresentar LRA por conta de outras etiologias, e o manejo de algumas dessas situações é comentado a seguir.

LRA pré-renal

Deve ser tratada com a suspensão dos diuréticos, IECA, BRA e AINEs, o controle do fator precipitante (vômitos, diarreia, hemorragia digestiva, infecção bacteriana) e a expansão volêmica.

Em pacientes francamente desidratados e naqueles sem ascite, a expansão deve ser feita com cristaloides. Nos demais casos, deve-se usar albumina humana 1 g/kg/dia, EV, por pelo menos 2 dias.

Necrose tubular aguda (NTA)

Não há tratamento específico, devendo-se retirar o desencadeante quando possível (aminoglicosídeos, vancomicina, AINEs, contraste iodado, choque), monitorizar e tratar complicações da LRA (hipervolemia, hipercalemia, acidose, uremia) e aguardar a recuperação da função renal, o que pode levar semanas.

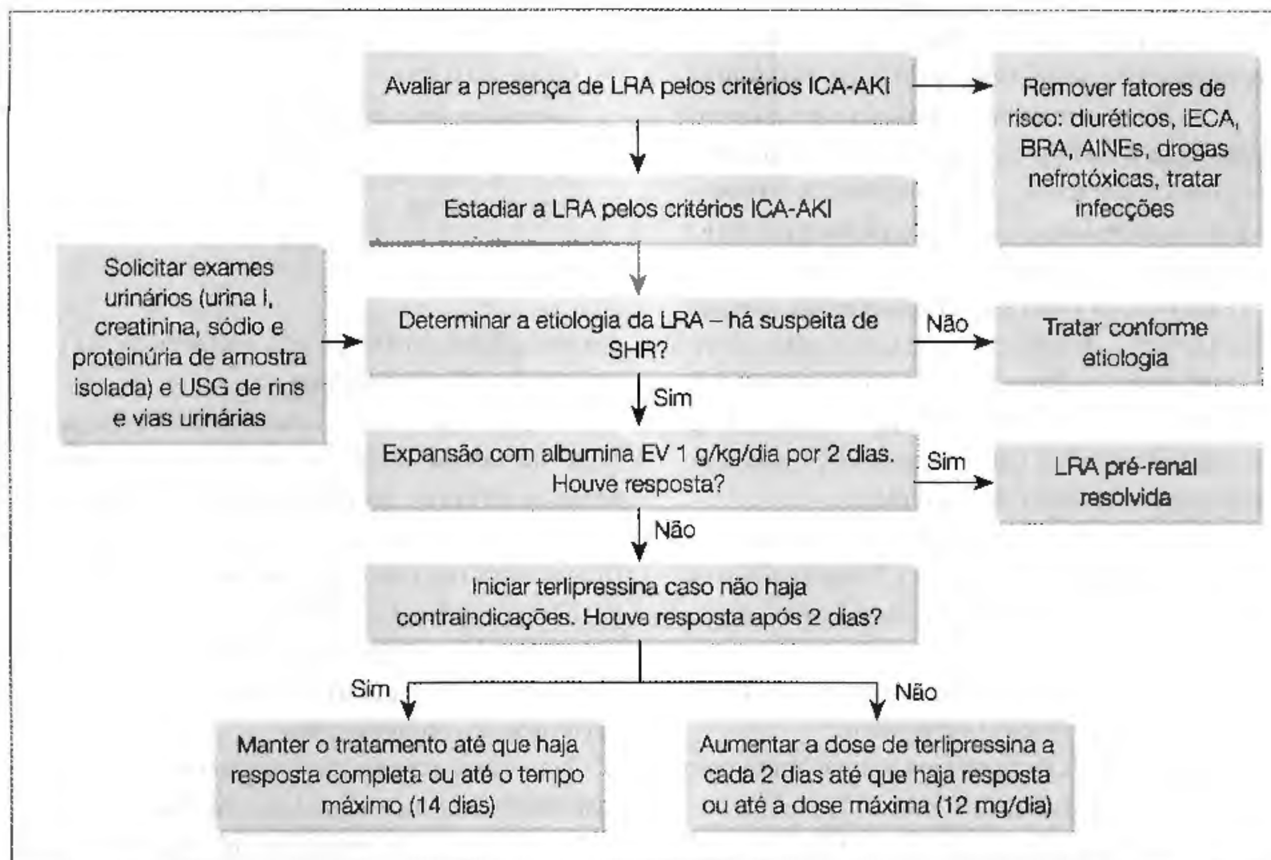


FIGURA 1 Obs. 1: cada frasco de 50 mL de albumina a 20% tem 10 g de albumina e deve ser administrado no tempo de infusão de 10 a 30 minutos, podendo esse tempo ser prolongado em pacientes em que se há receio de congestão pulmonar. Obs. 2: a expansão com albumina EV 1 g/kg/dia por 2 dias consecutivos deve ser feita mesmo em pacientes com peritonite bacteriana espontânea (PBE) que já apresentam lesão renal aguda (LRA) à admissão.
AINEs: anti-inflamatórios não esteroidais; BRA: bloqueadores do receptor de angiotensina-II; iECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; SHR: síndrome hepatorrenal; USG: ultrassonografia.

INDICAÇÕES DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR, TERAPIA INTENSIVA E SEGUIMENTO

Todos os pacientes com SHR têm indicação de internação hospitalar.

Aqueles com evolução com edema pulmonar e alterações eletrolíticas severas e evolução com indicação de diálise têm indicação de internação em UTI. Todos necessitam de seguimento ambulatorial.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Angeli P. et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. Journal of Hepatology. 2015.
2. Barada K. Hepatorenal syndrome: pathogenesis and novel pharmacological targets. Curr Opin Pharmacol. 2004 Apr;4(2):189-97.
3. Barreto R, et al. Type-1 hepatorenal syndrome associated with infections in cirrhosis: natural history, outcome of kidney function and survival. Hepatology. 2014;59:1505.
4. Belcher JM, et al. Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury. Hepatology. 2014;60:622.
5. Fagundes C, et al. Urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin qw biomarker in the differential diagnosis of impairment of kidney function in cirrhosis. J Hepatol. 2012;57:267.
6. Francoz C, et al. The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis. J Hepatol. 2010;52(4):605-13.
7. Gines P, Guevara M, Arroyo V, et al. Hepatorenal syndrome. Lancet. 2003;362:1819-27.
8. Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. NEJM. 2009;361:1279-90.
9. Meltzer J, Brentjens TE. Renal failure in patients with cirrhosis: hepatorenal syndrome and renal support strategies. Curr Opin Anaesthesiol. 2010;23(2):139-44.
10. Runyon BA. Hepatorenal syndrome. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 7 jun. 2018.
11. Salerno F, et al. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. Gut. 2007;56:1310-8.
12. Solanki P, Chawla A, Garg R, et al. Beneficial effects of terlipressin in hepatorenal syndrome: a prospective, randomized placebo-controlled clinical trial. J Gastroenterol Hepatol. 2003;18(2):152-6.

78

Hepatites graves e insuficiência hepática aguda

Rodrigo Antonio Brandão Neto

Pontos importantes

- As hepatites são caracterizadas por um processo necroinflamatório hepático, cuja característica é a elevação das enzimas hepáticas.
- Podem ter etiologia infecciosa e não infecciosa. As hepatites infecciosas agudas causadas pelos vírus A e E geralmente têm transmissão fecal-oral. As hepatites causadas pelos vírus B, C e D são transmitidas principalmente por via parenteral, embora a transmissão também possa ocorrer por via sexual ou vertical.
- O quadro clínico das hepatites é relativamente similar nas diferentes etiologias infecciosas e não infecciosas. Sintomas frequentes incluem anorexia, náuseas e dor em hipocôndrio direito. O sinal clínico mais característico é a presença de icterícia, que ocorre tardiamente na evolução dos pacientes.
- A hepatite alcoólica aguda caracteristicamente cursa com elevações de AST menores que 500 U/L e relação AST/ALT > 2.
- Doenças febris infecciosas, como a leptospirose e a malária, necessariamente entram no diagnóstico diferencial das hepatites.
- A hepatite fulminante é caracterizada pela evolução com encefalopatia hepática. A precocidade do desenvolvimento da encefalopatia após o aparecimento de icterícia tem relação prognóstica.
- As alterações de função hepática, caracterizadas por alterações no INR e na albumina, têm implicação prognóstica, o que não ocorre com os níveis das enzimas hepáticas.
- No departamento de emergência é importante reconhecer os pacientes com risco de evolução para hepatite fulminante.
- O tratamento á geralmente de suporte, sem indicação de terapia antiviral no caso das hepatites agudas virais. Outras etiologias, como alcoólica e autoimune, podem ter tratamento específico. Em pacientes com grave disfunção hepática, o transplante hepático pode ser considerado e existem critérios específicos para essa indicação.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

As hepatites são processos inflamatórios hepáticos que podem ser secundários a infecções virais, drogas ou outros processos patológicos. Na forma aguda, sua etiologia mais comum são as hepatites virais. As hepatites secundárias aos vírus A e E têm transmissão via fecal-oral, já os vírus B, C e D têm transmissão principalmente por via parenteral, com transmissões sexual e vertical possíveis. O vírus D só ocorre em coinfecção com o vírus B.

O processo inflamatório causa necrose hepatocelular, que é caracterizada laboratorialmente por elevação de enzimas hepáticas, e em suas formas graves pode evoluir com disfunção hepática, que pode ser fulminante.

As aminotransferases aumentam quando a membrana do hepatócito é lesada. Apesar do aumento sérico de aminotransferases ser o marcador mais fidedigno de necrose hepatocelular, tem uma correlação pobre com extensão de lesão. Outros potenciais marcadores de necrose hepatocelular incluem LDH e glutamato desidrogenase, mas com pouca utilidade prática. As aminotransferases podem se elevar também em outras lesões orgânicas, como cardíaca, muscular e renal. As Tabelas 1, 2 e 3 apresentam as principais causas intra e extra-hepáticas de elevações significativas de transaminases.

A insuficiência hepática fulminante é definida como o rápido desenvolvimento de lesão e insuficiência hepática grave. Laboratorialmente, é característi-

TABELA 1 Causas de elevações de transaminases

▪ Hepatites virais
▪ Hepatite alcoólica ou uso crônico de álcool
▪ Esteatose hepática não alcoólica
▪ Hemocromatose
▪ Hepatite induzida por drogas
▪ Hepatite autoimune
▪ Deficiência de alfa-1 antitripsina
▪ Hepatite isquêmica
▪ Doença de Wilson
▪ Obstrução biliar
▪ Metástases hepáticas
▪ Budd-Chiari
▪ Doença celíaca

TABELA 2 Principais causas extra-hepáticas de elevação de transaminases

▪ Exercício físico intenso
▪ Miopatia
▪ Doença tireoidiana
▪ Hemólise
▪ Macro-AST

TABELA 3 Causas de grandes elevações de transaminases

▪ Hepatite viral aguda A-E
▪ Hepatite induzida por droga
▪ Hepatite isquêmica
▪ Hepatite autoimune
▪ Doença de Wilson
▪ Obstrução biliar aguda
▪ Síndrome de Budd-Chiari aguda

co o INR maior que 1,5 em pacientes sem doença hepática ou coagulopatia prévia. A incidência é mal definida, mesmo nos Estados Unidos, onde se estimam cerca de 2 a 7 mil mortes anuais por hepatite viral aguda. Os diferentes critérios definidores e planos de tratamento de insuficiência hepática fulminante serão discutidos ao longo deste capítulo.

ETIOLOGIA

As hepatites virais agudas são a principal causa infecciosa de hepatite aguda, em particular as hepatites A e E.

A hepatite alcoólica aguda, por sua vez, cursa com icterícia e disfunção hepática aguda grave, a despeito de usualmente os aumentos de enzimas hepáticas serem discretos.

Toxinas e medicações podem potencialmente causar hepatites graves e fulminantes. A maioria dessas reações é idiossincrática e imprevisível. No entanto, hepatite aguda por paracetamol, uma das medicações mais associadas a hepatite fulminante, só ocorre com doses maiores do que 4 g em 24 horas.

A hepatite autoimune pode cursar com quadro agudo de icterícia, embora usualmente se apresente como quadro crônico. Caracteristicamente acomete mulheres e cursa com aumento de globulinas.

A hepatite isquêmica costuma ocorrer como consequência de insuficiência cardíaca ou sepse e cursa com elevações dramáticas dos níveis de transaminases.

Outras causas de elevação importante dos níveis de transaminases incluem obstrução biliar aguda, doença de Wilson e síndrome de Budd-Chiari aguda. A Tabela 4 representa as principais etiologias de hepatites potencialmente graves e suas características.

ACHADOS CLÍNICOS

As manifestações clínicas são relativamente semelhantes em todas as formas de hepatite aguda. Inicialmente, há uma fase anictérica, em que sintomas constitucionais são predominantes. A dor em hipocôndrio direito é uma manifestação frequente e é consequência do processo inflamatório hepático. Hepatomegalia ocorre em 70% dos casos, e o baço é palpável em 20%. Febre pode estar presente, mas usualmente é baixa, exceto em pacientes com hepatite alcoólica aguda que podem cursar com febre alta. A tríade de icterícia, colúria e acolia fecal caracteriza as hepatites agudas. Os pacientes com colestase significativa associada podem ter prurido, mas esse achado é relativamente incomum em hepatites agudas.

A anamnese deve conter ainda informações sobre atividade sexual, transfusão sanguínea e outros fatores de risco para desenvolvimento de infecção por vírus de hepatite aguda. O uso de medicações potencialmente hepatotóxicas também deve ser pesquisado.

No exame físico, deve-se procurar estigmas de doença hepática. Os achados de exame físico podem sugerir a etiologia da insuficiência hepática, como:

- Perda de massa muscular sugere doença crônica.

TABELA 4 Características clínicas das principais hepatites graves

Patologia	Características clínicas
Hepatites virais agudas	Quadro clínico: astenia, náuseas, vômitos, febre baixa, icterícia, colúria e acolia fecal Alterações laboratoriais: aumento de bilirrubina direta; grandes aumentos de AST e de ALT com predomínio de AST (normalizam em até 4 meses; persistência > 6 meses indica cronificação); aumento de fosfatase alcalina e gama glutamil-transferase (GT) em menor proporção do que das transaminases, leucocitose. Coagulograma alargado e queda de albumina indicam insuficiência hepática aguda Sorologia reagente
Hepatite alcoólica	Espectro de injúria hepática que engloba desde esteatose até cirrose, dependente de dose, duração e tipo de bebida utilizada. Acomete 90% dos etilistas de mais de 60 g de álcool ao dia. Alterações nutricionais aumentam risco Patologia: presença de esteatose, corpúsculos de Mallory e fibrose perivenular Quadro clínico: dor abdominal, febre, icterícia de início abrupto. Comum encontro de aumento de parótidas, contratura de Dupuytren e ginecomastia nos pacientes Alterações laboratoriais: AST maior do que 2 vezes o ALT. Valores de AST maiores que 500 U/L sugerem outros diagnósticos. Leucocitose, aumanto de gama GT e macrocitose são comuns
Hepatites medicamentosas	Epidemiologia: incidência variável de 1-14 casos/100.000 pessoas ao ano. Representam 10% das reações adversas às drogas, 30% das hepatites agudas graves, são a maior causa de hepatite fulminante no mundo desenvolvido e a maior causa de retirada de medicações do mercado Patologia: a maioria das medicações cursa com reações idiossincráticas (reações com paracetamol e com metotrexate ocorrem com doses relativamente constantes) Critérios diagnósticos: 1. exposição à droga deve preceder o aparecimento da lesão hepática; 2. descartar doença hepática; 3. melhora após interrupção da medicação; 4. recorrência com maior gravidade quando nova exposição A Tabela 5 apresenta as principais reações hepáticas medicamentosas idiossincráticas
Doença de Wilson	Epidemiologia: suspeitar em pacientes com cirrose entre 3 e 40 anos de idade Patologia: doença genética com manifestações neurológicas e hepáticas associada com alteração do metabolismo do cobre Diagnóstico: diminuição da ceruloplasmina e presença de anéis de Kayser-Fleischer são suficientes para o diagnóstico. Dosagem de cobre sérico livre, excreção urinária de cobre e biópsia hepática podem ser necessárias para o diagnóstico
Hepatite autoimune	Epidemiologia: representa 5,9% das causas de transplante nos EUA Quadro clínico: associação com outras doenças autoimunes. A maioria dos casos tem apresentação semelhante à das hepatites virais crônicas, mas 25% têm apresentação aguda Diagnóstico: marcadores sorológicos FAN, antimúsculo liso, anti-LK-M1 e anticitosol hepático A Tabela 6 apresenta os critérios diagnósticos para hepatite autoimune

TABELA 5 Principais reações medicamentosas hepáticas idiossincráticas

Hepatocelular (isoniazida, diclofenaco, estatinas)
Colestática (clorpromazina, estrógenos, macrolídeos)
Imunoalérgico (fenitoína, sulfas, halotano)
Granulomatosa (diltiazem, quinidina, sulfas)
Esteatose (amiodarona, tamoxifeno, ácido valproico)
Autoimune (metildopa, nitrofurantoína)
Fibrose (metotrexate, excesso de vitamina A)
Vascular (cocaína, ácido nicotínico)
Oncogênesa (estrógenos e andrógenos)

TABELA 6 Critérios diagnósticos simplificados para hepatite autoimune

Critério diagnóstico	Pontuação
Ac antinuclear ou Ac antimúsculo liso > 1/40	1 ponto
Ac antinuclear ou Ac antimúsculo liso > 1/80	2 pontos
Ac anti-LKM1 > 1/40 ou Ac antiantígeno solúvel hepático positivo	2 pontos
IgG acima do limite superior da normalidade	1 ponto
IgG > 10 vezes limite superior da normalidade	2 pontos
Histologia compatível (hepatite crônica com infiltrado linfocítico)	1 ponto
Histologia típica (hepatite de interface com infiltrado linfoplasmocitário em tratos portais)	2 pontos
Ausência de hepatite viral (hepatite B e C)	2 pontos

6 pontos: diagnóstico provável, 7 pontos: diagnóstico definitivo.

- Linfonodos supraclaviculares e periumbilicais sugerem neoplasia intra-abdominal.
- Contratura de Dupuytren, aumento de parótida e atrofia testicular são mais comuns em pacientes com hepatopatia alcoólica.
- Estase jugular sugere congestão hepática.
- Derrame pleural à direita, sem ascite em cirrose avançada.

Em pacientes com insuficiência hepática aguda podem ocorrer equimoses e sangramentos relacionados com o déficit de produção de fatores de coagulação pelo fígado, o que pode ocorrer em todas as etiologias.

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA FULMINANTE

A insuficiência hepática fulminante é definida como o rápido desenvolvimento de lesão e insuficiência hepática grave e aguda, com alteração da função sintética e desenvolvimento de encefalopatia em paciente sem alterações hepáticas prévias. Existem diferentes definições para sua instalação. Utilizaremos os critérios de 1970 revisados:

1. Desenvolvimento de encefalopatia após 8 semanas ou menos do aparecimento de sintomas de hepatopatia em pacientes sem alterações hepáticas prévias.
2. Aparecimento de encefalopatia após 2 semanas ou menos do aparecimento de icterícia mesmo em pacientes com alterações hepáticas prévias.

A literatura reserva o termo *insuficiência hepática subfulminante* para pacientes que desenvolvem encefalopatia após 6 meses ou menos do aparecimento de sinais de insuficiência hepática.

As duas formas apresentam evolução e prognóstico diferentes. Pacientes com insuficiência hepática fulminante apresentam frequentemente edema cerebral e alta mortalidade em curto prazo, mas maior recuperação sem necessidade de transplante hepático. Por outro lado, pacientes com insuficiência hepática subfulminante apresentam mais comumente insuficiência renal e hipertensão portal.

A American Association of Liver Disease utiliza para definição de insuficiência hepática fulminante o INR acima de 1,5 e qualquer grau de alteração mental caracterizando encefalopatia hepática e faz uso de um critério de tempo de até 26 semanas para diagnóstico.

O critério francês utiliza o fator V como definidor adicional de gravidade, com pior prognóstico para pacientes com porcentagem de fator V menor do que 50%.

A síndrome ainda foi classificada por O'Grady et al. como hiperaguda (ocorre em 7 dias), aguda (ocorre entre 7 e 28 dias) e subaguda (entre 4 e 24 semanas). Essa classificação inclui tanto pacientes com insuficiência hepática fulminante quanto pacientes com quadro subfulminante.

A insuficiência hepática fulminante representa a via final comum de lesão hepática grave de diferentes etiologias, incluindo causas infecciosas, tóxicas, imunológicas e vasculares.

A maioria das manifestações é inespecífica e semelhante aos quadros encontrados nas hepatites agudas já descritos. Anorexia, náuseas e vômitos, além de dor em hipocôndrio direito e hepatomegalia, são frequentes. No entanto, os pacientes com insuficiência hepática fulminante apresentam icterícia precoce, logo na instalação do quadro, na maioria dos casos.

Os pacientes apresentam elevações dramáticas dos níveis de aminotransaminases que superam com frequência 40 vezes o valor da normalidade. Os níveis de transaminases não parecem apresentar correlação com prognóstico, mas a diminuição rápida desses valores, com queda maior do que 60% em 24 horas, é um sinal de falência hepática.

Edema cerebral é uma complicação comum, sendo descrito em cerca de 50 a 80% dos pacientes. Sinais de sua presença incluem alterações pupilares, convulsões, paralisia de pares cranianos e alterações respiratórias. O método mais efetivo para detectar alterações de pressão intracraniana é através da monitorização com medida da pressão intracraniana, que deve ser realizada apenas em pacientes entubados, e é indicado em pacientes com encefalopatia graus III e IV.

Os pacientes podem apresentar importantes distúrbios da coagulação, que são descritos em 50-70% dos casos. Assim, aumenta-se o risco de sangramento, em particular do trato gastrointestinal. É recomendada a sondagem gástrica com monitorização de pH em pacientes entubados. Pacientes com pH gástrico excessivamente diminuído parecem se beneficiar do uso de bloqueadores H2 e de bloqueadores de bombas de prótons. O uso de vitamina K para normalizar os fatores de coagulação vitamina K-dependentes é prova-

velmente benéfico, já a reposição de plasma para pacientes com coagulopatia é controversa, pois em estudos com pacientes sem sangramento ativo não mostrou benefício. Outra complicação possível é o consumo de fatores de coagulação e aumento da fibrinólise, que ocorrem principalmente em pacientes que evoluem com insuficiência de múltiplos órgãos.

Os pacientes podem ainda apresentar hipoglicemia, e a monitorização da glicemia capilar é essencial nesses pacientes. Insuficiência renal pode ocorrer em 40-80% dos pacientes, mas é mais frequente em pacientes com quadros subagudos, quando hipertensão portal e ascite têm maior prevalência.

O aparecimento de infecções também é outra importante complicação. Infecções bacterianas ocorrem em até 80% dos pacientes, e são isolados principalmente estafilococos e estreptococos. Infecções fúngicas podem ocorrer em até 30% dos casos. O reconhecimento clínico de quadros infecciosos pode ser difícil, pois hipotensão, febre e leucocitose, que são sinais clínicos de infecção, também podem estar presentes em pacientes com insuficiência hepática. Dessa forma, o uso de culturas rotineiras pode ser benéfico. Considerando a alta taxa de letalidade de infecções nesses pacientes, deve-se manter vigilância atenta e um baixo limiar para indicação do uso de antibióticos no departamento de emergência.

Os pacientes com insuficiência hepática fulminante apresentam alterações hemodinâmicas significativas em até 50% dos casos. Esses pacientes apresentam vasodilatação periférica e esplâncnica devido à liberação de óxido nítrico, aumento do débito cardíaco, redução da pressão arterial média e hipotensão, que pode ser refratária ao uso de drogas vasoativas.

Acidose láctica também pode ocorrer, e é resultado da deficiência da captação e do metabolismo do lactato ou do aumento da produção do lactato secundário à hipóxia tecidual.

Edema pulmonar ocorre em cerca de 30% dos casos, e outros órgãos também podem ser afetados. Outra complicação frequente nesses pacientes é o aparecimento de pancreatite aguda, mais comum em pacientes com intoxicação por paracetamol.

As principais manifestações clínicas encontradas em pacientes com insuficiência hepática aguda fulminante são representadas na Tabela 7.

TABELA 7 Manifestações e complicações da hepatite fulminante

▪ Dor em hipocôndrio direito
▪ Anorexia, náuseas, vômitos
▪ Icterícia
▪ Elevação de transaminases
▪ Edema cerebral
▪ Coagulopatia
▪ Hipoglicemia
▪ Infecções
▪ Alterações hemodinâmicas
▪ Acidose láctica

EXAMES COMPLEMENTARES

Os exames complementares em pacientes com hepatites graves têm dois objetivos principais: 1. avaliação da condição clínica e complicações; e 2. diagnóstico etiológico da hepatite.

Exames laboratoriais inespecíficos podem sugerir a etiologia da hepatite. O aumento de várias vezes dos valores das enzimas hepáticas pode sugerir etiologia (viral, drogas, isquêmica), mas não tem implicação prognóstica nem indica internação hospitalar. No entanto, redução maior do que 50% dos valores das enzimas hepáticas em 24 horas pode indicar a possibilidade de iminência de falência hepática. Uma relação AST/ALT aumentada é sugestiva do diagnóstico de uso de álcool, colestase ou hepatite medicamentosa. Valores de AST/ALT maiores do que 2 indicam etiologia alcoólica de hepatite com 90% de acurácia, e se a relação é maior do que 3, a acurácia é superior a 95%. Níveis de gama-glutamil transferase superiores a duas vezes o limite da normalidade também sugerem etiologia alcoólica ou colestase.

Os exames de função hepática são os mais importantes para definir prognóstico e internação hospitalar, e incluem coagulograma (em particular o INR) e albumina. Ainda são importantes bilirrubinas, função renal, eletrólitos e glicemia. Em pacientes com evolução rápida ou fulminante são recomendadas dosagem de gasometria arterial, lactato e amônia.

Entre os exames para avaliar a etiologia, os principais são as sorologias virais para hepatites A, B e C. No caso da hepatite C, é preciso confirmar a atividade da doença com a pesquisa do RNA-VHC por PCR. No caso das hepatites B, o Ag-HbS representa infecção, que pode ser aguda ou crônica, com o anti-HbC IgM ocorrendo apenas na fase aguda. O AgHbE é um marcador viral de replicação e atividade da doen-

ça. A pesquisa de DNA-HBV por PCR confirma a atividade da doença. Em pacientes com hepatite fulminante, a dosagem da ceruloplasmina é também indicada para o diagnóstico diferencial.

A dosagem do INR, que é o marcador de coagulopatias em hepatites, é um exame importante, mas menos específico que a dosagem direta do fator V da coagulação. Como esse fator produzido no fígado não é dependente da vitamina K, situações como deficiência da vitamina K ou colestase não influenciam seu resultado.

Os pacientes com insuficiência hepática aguda fulminante frequentemente têm evolução complicada por infecções; assim, culturas devem ser realizadas na suspeita de infecções bacterianas. A Tabela 8 apresenta os principais exames em pacientes com hepatites fulminantes recomendados pela American Association of Liver Disease.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial das hepatites virais agudas considera outras doenças ictéricas prevalentes. No Brasil, febre amarela, malária e leptospirose são diagnósticos diferenciais possíveis. Quadros sépticos, principalmente por bactérias Gram-negativas, podem cursar com elevações significativas de enzimas hepáticas.

Algumas patologias cursam com elevação significativa de transaminases sem lesão hepática. Podemos destacar rabdomiólise, hemólise, doença tireoidiana e presença de macro-AST (um artefato biológico com partículas AST anormalmente grandes que falseiam a mensuração da enzima).

TABELA 8 Principais exames em pacientes com hepatites fulminantes

▪ TP/INR ou fator V
▪ AST, ALT, fosfatase alcalina, gama GT, bilirrubina e proteínas totais
▪ Ureia, creatinina, Na, K, magnésio, cálcio e fósforo
▪ Gasometria arterial
▪ Lactato
▪ Amônia
▪ Exames toxicológicos: incluindo dosagem de paracetamol
▪ Ceruloplasmina
▪ Marcadores de hepatites virais e autoimunes
▪ Sorologia para HIV
▪ Teste de gravidez em mulheres

TRATAMENTO

O tratamento das hepatites agudas é basicamente de suporte. Deve-se evitar bebidas alcoólicas, mas a evidência de benefício de dieta hipogordurosa e rica em carboidratos é inexistente.

Tratamento específico pode ser direcionado para diferentes etiologias e inclui:

- Hepatite autoimune: pacientes podem se beneficiar do uso de glicocorticoides e imunossupressores como a azatioprina.
- Hepatites virais: pacientes com hepatites agudas tipos A e E não têm tratamento específico. Não existe evidência científica suficiente para recomendar o tratamento antiviral para a hepatite B aguda. Em hepatite C pode-se considerar o tratamento antiviral após 12 semanas da apresentação.
- Intoxicação por paracetamol: uma das raras situações de intoxicação com antídoto eficaz, neste caso a acetilcisteína, que é utilizada na dose EV de 150 mg/kg em dextrose 5% em 15 minutos, seguida por dose de 50 mg/kg em 4 horas, depois 100 mg a cada 6 horas mantida até INR < 2,0. A dose oral é de 140 mg/kg em dextrose 5%, seguida por dose de 70 mg/kg a cada 4 horas em um total de 17 doses.
- Hepatite alcoólica: abstinência ao álcool e nutrição adequada e precoce são recomendadas para todos os pacientes. Hepatite alcoólica grave definida pelo escore de Maddrey > 32 (equação: 4,6 x alteração do tempo de protrombina, que é o tempo de protrombina encontrado – 13 segundos, + bilirrubina total) é indicativa do uso de corticoide na forma de prednisona 40 mg ao dia por 4 semanas. Pode haver benefício com o uso de pentoxifilina ou n-acetilcisteína.
- Intoxicação pelo fungo *Amanita phaloides*: diurese forçada e carvão ativado podem ser benéficos. Penicilina G e silimarina também podem ser benéficas nesses pacientes.

O tratamento deve ser também direcionado à prevenção e à correção de complicações.

Em pacientes com sangramentos, a reposição de plasma fresco congelado (PFC) em dose de 15 mL/kg deve ser realizada. Alteração de INR sem sangramentos não é indicação para a reposição de PFC.

Pacientes com insuficiência hepática fulminante e encefalopatia grave têm indicação de monitorização de pressão intracraniana e, se disponível,

monitorização eletroencefalográfica contínua. Medidas específicas para hipertensão intracraniana, como manitol, e medidas para o tratamento da encefalopatia hepática, como a lactulose, podem ser utilizadas. Em pacientes que evoluem com convulsões, a fenitoína é a droga de escolha, e baixas doses de benzodiazepínicos podem ser utilizadas.

A incidência de infecções nesses pacientes é extremamente alta, e em pacientes sem sinais de melhora com medidas de suporte, o uso de autibioticoterapia empírica pode ser considerado.

Uma complicação frequente em pacientes com insuficiência hepática fulminante é o sangramento gastrointestinal. Alguns autores recomendam a monitorização do pH gástrico por sonda e o uso de medicações profiláticas em pacientes com pH diminuído. No entanto, as recomendações das diretrizes da American Association of Study of Liver Diseases sugerem o uso de bloqueadores H2, sucralfato ou inibidores de bomba de prótons em todos os pacientes com encefalopatia em unidade de terapia intensiva ou entubados.

A realização de expansão volêmica deve ser adequada para prevenir hipotensão e disfunção renal, mas deve ser cuidadosa para evitar edema pulmonar, que é frequente nesses pacientes. É recomendado manter uma pressão arterial média minimamente de 50-60 mmHg. O uso de vasopressores, como noradrenalina, pode ser necessário. O uso de vasopressina e terlipressina para essa indicação não parece apropriado, pois estudos demonstram aumento de fluxo cerebral com potencial de aumento da pressão intracraniana.

Em caso de evolução com insuficiência renal com necessidade de terapia de substituição renal, é recomendado o uso de procedimentos contínuos como a hemodiálise venovenosa contínua.

O estado nutricional é outra consideração importante, e a monitorização de glicemia e de elementos como magnésio, fósforo e potássio deve ser realizada. A nutrição deve ser preferencialmente de forma enteral, e iniciada o mais precocemente possível. Restrições severas de proteína não são recomendadas e o uso de aproximadamente 60 g diários de proteínas parece razoável. O uso de aminoácidos de cadeia ramificada não parece ser superior a formulações convencionais de aminoácidos. A nutrição parenteral é opção em pacientes com contraindicações à nutrição enteral.

Em pacientes com insuficiência hepática, sistemas de suporte e substituição hepática podem ser úteis e incluem plasmaférese, hemodiálise e hemoperfusão com carvão ativado.

Nos casos de insuficiência hepática grave em pacientes com hepatite fulminante, o transplante hepático é indicado. As indicações de transplante hepático em pacientes com intoxicação por paracetamol e com outras causas de hepatite fulminante estão especificadas na Tabela 9.

INDICAÇÕES DE INTERNAÇÃO, TERAPIA INTENSIVA E SEGUIMENTO

Pacientes com hepatites agudas, com alteração de função hepática avaliada principalmente pelo INR ou pelo fator V ou encefalopatia hepática têm indicação de internação.

Pacientes com complicações como sangramento, encefalopatia grave, disfunção renal e com indicações de transplante hepático têm indicação de internação em UTI.

A maior parte dos pacientes irá necessitar de seguimento ambulatorial, exceto raras situações como intoxicação por paracetamol, que apresentam recuperação sem sequelas hepáticas.

TABELA 9 Critérios para indicação de transplante hepático na hepatite fulminante (critérios do King's College)

Pacientes com intoxicação por paracetamol	Pacientes com outras etiologias de insuficiência hepática fulminante
pH < 7,30, ou a presença de todos os critérios abaixo: • INR > 6,5 (TP > 100 segundos) • Creatinina > 3,4 mg/dL • Encefalopatia graus III ou IV	INR > 6,5 (TP > 100 segundos), ou 3 dos 5 critérios abaixo: • Idade < 10 anos ou > 40 anos • Hepatite não A, não B, indeterminada ou medicamentosa • Duração da icterícia maior que 7 dias antes do início da encefalopatia • INR > 3,5 (TP > 50 segundos) • Bilirrubina sérica total > 17,5 mg/dL

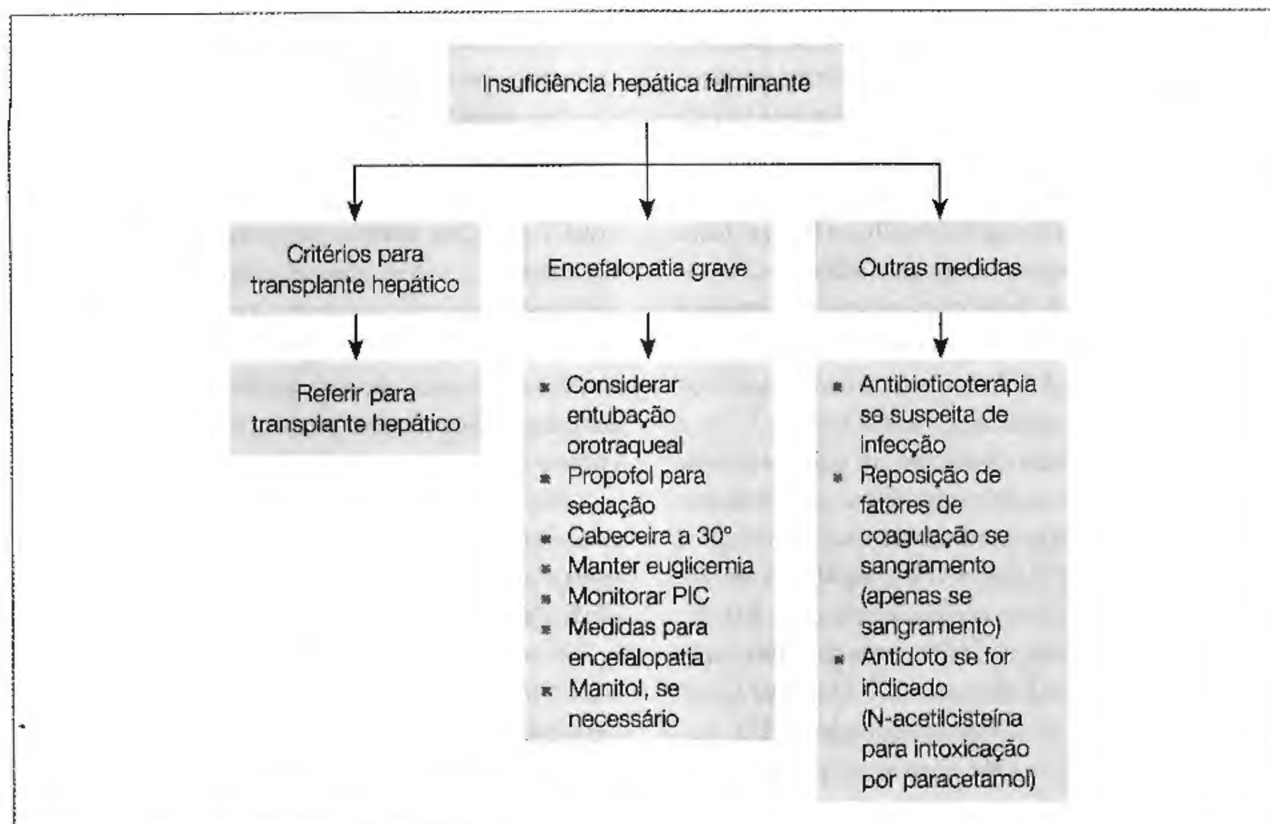


FIGURA 1 Insuficiência hepática fulminante.
PIC: pressão intracraniana.

LITERATURA RECOMENDADA

1. American Association for the Study of Liver Diseases. Acute liver failure guidelines. Disponível em: https://www.aasld.org/publications/practice-guidelines-0. Acesso em: 5 jun. 2018.
2. European Association of Liver Disease. Clinical practice guidelines: autoimmune hepatites. J Hepatol. 2015;63:971.
3. European Association of Study of Liver Disease. EASL clinical practice guidelines: management of alcoholic liver disease. J Hepatol. 2012;57:399.
4. Gleeson D, Heneghan MA, British Society of Gastroenterology. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. Gut. 2011;60:1611.
5. Goldberg E, Chopra S. Acute liver failure in adults: etiology, clinical manifestations and diagnosis. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 5 jun. 2018.
6. Goldberg E, Chopra S. Acute liver failure in adults: management and prognosis. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 5 jun. 2018.
7. Heneghan MA, Yeoman AD, Verma S, Smith AD, Longhi MS. Auto-imunne hepatitis. Lancet. 2013;382:1433-44.
8. Lee WM, Stravitz RT, Larson AM. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. Hepatology. 2012;55:965.
9. Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. N Engl J Med. 2009;360:2758.
10. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. Hepatology. 2010;51:2193.
11. Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet MA, Benferhat S, Goria O, Chatelain D, et al. Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. N Engl J Med. 2011;365:1781.
12. O'Shea R, Dasarathy S, McCullough AJ; Practice Guideline Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Alcoholic liver disease. Hepatology. 2009;51(1):307-28.
13. Polson J, Lee WM. AASLD position: the management of acute liver disease. Hepatology. 2005;41;5:1179-97.
14. Thursz MR, Richardson P, Allison M, Austin A, Bowers M, Day CP, et al. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. N Engl J Med. 2015;372:1619.

79

Hemorragia digestiva alta

Rodrigo Antonio Brandão Neto

Pontos importantes

- A maior causa de hemorragia digestiva alta (HDA) é doença ulcerosa péptica. As varizes gastroesofágicas são também uma causa significativa de HDA.
- A endoscopia digestiva alta é o exame de escolha e deve ser realizada precocemente (primeiras 24 horas).
- Pacientes com doença ulcerosa e com alto risco de ressangramento têm indicação de terapia endoscópica e uso de bloqueador de bomba de prótons em altas doses.
- A terlipressina e análogos da somatostatina podem ser indicados na suspeita de sangramento por varizes gastroesofágicas.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

A hemorragia digestiva alta (HDA) é definida como sangramento intraluminal resultante de uma lesão proximal ao ligamento de Treitz, podendo envolver o esôfago, estômago ou duodeno.

Tem incidência de 48 a 160 casos a cada 100.000 habitantes ao ano, e é responsável por cerca de 1 internação a cada 10.000 adultos/ano. Ocorre duas vezes mais frequentemente em homens do que em mulheres.

Clinicamente é caracterizada por vômitos com laivos de sangue ou "em borra de café", hematêmese franca ou melena (fezes escurecidas com um odor característico intenso). Até 11% dos pacientes podem apresentar hematoquezia.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

O sangramento de úlceras pépticas representa 36-38% de todas as causas de hemorragia digestiva alta, uma diminuição em relação aos números próximos a 50% de séries de décadas anteriores. Uma revisão sistemática relatou uma incidência de sangramento de úlcera péptica que variou de 4-57 episódios por 100 mil habitantes por ano. Outras análises mostram esses números superiores a 100 casos por 100 mil habitantes, sendo duas vezes mais prevalentes em homens. O aumento do uso de aspirina por doenças cardiovasculares pode elevar a incidência de HDA por úlceras pépticas. Em um estudo transversal de pacientes com aspirina e hemorragia digestiva alta, verificou-se baixa adesão ao uso de drogas gastroprotetoras.

Os principais fatores associados com sangramento de úlcera péptica são a infecção pela bactéria *Helicobacter pylori* e o uso de anti-inflamatórios não esteroidais. Outros fatores que contribuem são situações de estresse, como sepse e choque.

As úlceras de estresse são observadas em pacientes graves, mas mesmo em pacientes em terapia intensiva não são uma complicação frequente, com prevalência de cerca de 1,5% dos pacientes. São caracterizadas por erosões da mucosa que ocorrem normalmente no fundo e no corpo do estômago, e eventualmente no antro.

A síndrome de Mallory-Weiss é caracterizada por uma laceração na mucosa do esôfago distal à junção gastroesofágica que ocorre após repetidos esforços para vomitar, embora esse antecedente frequentemente esteja ausente na história clínica. O sangramento ocorre quando a laceração envolve

o plexo venoso ou arterial esofágico subjacente. Ocorre principalmente em etilistas e gestantes, e o sangramento geralmente cessa de forma espontânea.

A angiodisplasia do trato gastrointestinal alto é também conhecida por malformação arteriovenosa, teleangiectasias e ectasias vasculares. Raramente se apresenta como etiologia de sangramento gastrointestinal agudo. Cursa usualmente com sangramento de pequena monta e com frequência é diagnosticada a partir de sangue oculto positivo nas fezes ou investigação de anemia ferropriva; raramente é causa de HDA aguda com procura ao departamento de emergência (DE).

As neoplasias do trato gastrointestinal representam menos de 3% das causas de sangramento agudo alto; podem ser de natureza benigna ou maligna, de sítio primário ou metastático. O sangramento habitualmente não é grave, mas as taxas de complicações são maiores do que das úlceras pépticas.

A lesão de Dieulafoy é um vaso submucoso aberrante dilatado que pode erodir o epitélio de revestimento sobrejacente não associado com uma úlcera primária. O sangramento é recorrente, pode ser maciço e associado com várias endoscopias digestivas altas sem diagnóstico.

Fístula aortoentérica deve ser considerada em pacientes com sangramento profuso e cirurgia de aneurisma de aorta prévia, além de úlcera penetrante, invasão tumoral, trauma, radioterapia e perfuração por corpo estranho. O sangramento gastrointestinal alto também pode ter origem no sistema biliar (hemobilia) ou nos ductos pancreáticos.

A esofagite erosiva representa 15% dos episódios de HDA, com uma incidência rapidamente crescente. Atualmente, representa a segunda maior causa de HDA nos Estados Unidos, juntamente com as varizes esofágicas.

Varizes esofágicas estão presentes em 50% dos pacientes com cirrose hepática no momento do diagnóstico de cirrose. Cerca de um terço dos pacientes com cirrose hepática terão hemorragia varicosa. Os pacientes com cirrose mais avançada com classificação de Child-Pugh B ou C apresentam taxa mais elevada de sangramento. Em pacientes sem varizes no diagnóstico, a incidência anual do aparecimento de varizes é de 7%, com incidência anual de sangramento de 12%. O risco de sangramento das varizes esofágicas é relacionado ao seu tamanho, grau de disfunção hepática e a presença de marcas vermelhas ou "*red spots*". As varizes esofágicas associadas a hipertensão portal e cirrose representam cerca de 10-15% de todos os casos de HDA. A taxa de hemorragia por varizes recorrentes em um ano é de aproximadamente 60% e a mortalidade de cada episódio de hemorragia varicosa é de aproximadamente 15 a 20%, variando de 0% entre os pacientes Child A a cerca de 30% entre os pacientes com Child C. A Tabela 1 resume as principais etiologias de HDA.

Varizes gastroesofágicas são uma consequência direta da hipertensão portal, que ocorre tanto pelo aumento da resistência ao fluxo portal quanto pelo aumento do influxo de sangue no sistema venoso portal. O aumento da resistência acontece pela distorção da arquitetura hepática, por fibrose e regeneração nodular, e pelo aumento do tônus vascular devido à disfunção endotelial e à diminuição da biodisponibilidade do óxido nítrico. A formação de varizes esofágicas leva à descompressão do sistema porta, transportando o sangue para a circulação sistêmica. O gradiente venoso portal normal é de 1 a 5 mmHg e quando ultrapassa 10 mmHg pode ocorrer a formação de varizes. Esse processo é modulado por fatores angiogênicos concomitantemente com a formação de colaterais portossistêmicas e portal-venosa, aumento de influxo de sangue como resultado da vasodilatação esplâncnica e aumento do débito cardíaco. O crescimento das varizes é influenciado pelo aumento de pressão e do fluxo da circulação portal.

ACHADOS CLÍNICOS

A apresentação inicial da HDA pode ser uma hematêmese, melena (apresentação mais comum) ou hematoquezia (acontece em 11% dos casos). O lavado

TABELA 1 Principais etiologias de hemorragia digestiva alta

Úlcera péptica
Varizes esofagogástricas
Mallory-Weiss (laceração mucosa de esôfago pelo esforço ao vomitar)
Úlceras de estresse
Gastropatia portal hipertensiva
Esofagite
Lesão de Dieulafoy
Angiodisplasias e teleangiectasias
Ectasia vascular gástrica
Fístula aortoentérica
Doença de Crohn

com sonda nasogástrica pode orientar a fonte de sangramento, mas 16% dos pacientes com HDA apresentam lavado negativo, e *guidelines* recentes orientam que não deve ser realizado rotineiramente.

A anamnese e o exame físico são importantes para tentar definir a etiologia e a gravidade da HDA. A queda da pressão arterial sistólica em mais de 10 mmHg ou o aumento do pulso em mais de 10 bpm, quando o paciente passa da posição de decúbito para ortostase, indica perda de pelo menos 1.000 mL de sangue. A Tabela 2 resume os achados do choque hipovolêmico na hemorragia digestiva. Dados como infecção por vírus C e etilismo significativo podem sugerir o diagnóstico de varizes esofágicas. Já a presença de síndrome dispéptica e o uso de anti-inflamatórios não esteroidais podem sugerir o diagnóstico de doença ulcerosa péptica. As esofagites também podem cursar com sintomas dispépticos.

O toque retal é indicado em todos os pacientes e pode demonstrar sangue em dedo de luva; já a presença de linfonodos supraclaviculares é sugestiva de doença neoplásica maligna. Achados como *spiders* e teleangiectasias, hepatomegalia, esplenomegalia ou presença de encefalopatia hepática sugerem sangramento varicoso por cirrose ou hipertensão portal. Presença de manchas pigmentadas na mucosa bucal sugere síndrome de Peutz-Jeghers e sangramento de pólipos intestinais benignos. Teleangiectasias em lábios e língua sugerem o diagnóstico de síndrome de Osler-Weber-Rendu.

EXAMES COMPLEMENTARES

A endoscopia digestiva alta é o exame de escolha para o diagnóstico etiológico e deve ser realizada o mais precocemente possível (idealmente em menos de 24 horas), assim que o paciente estiver estabilizado. Se a visualização estiver prejudicada ou o sangramento já tiver sido interrompido no momento da EDA, é recomendável repeti-la em 24 horas. A endoscopia precoce permite a alta de pacientes com baixo risco de ressangramento e reduz internação hospitalar desnecessária, além de definir a etiologia do sangramento e possivelmente modificar seu manejo. Em pacientes em que se presume visibilidade prejudicada, como pacientes com gastroparesia, pode-se utilizar eritromicina 3 mg/kg 20 a 120 minutos antes do procedimento, pois a medicação aumenta a motilidade gastrointestinal e pode melhorar a visibilidade na EDA. A administração precoce de terapia farmacológica com análogos da somatostatina também pode levar à parada temporária de sangramento, caso haja sangramento por varizes esofágicas, e pode facilitar a execução do exame endoscópico.

Caso a fonte de sangramento não seja detectada, uma possibilidade é a realização de cintilografia com mapeamento de hemácias marcadas por tecnécio, que consegue detectar taxas de sangramento de até 0,1 mL/minuto, mas o exame só é positivo em 45% dos casos em que a EDA é negativa e sua acurácia localizatória é menor do que 80%. Uma outra possibilidade é a arteriografia, que consegue detectar sangramentos tão pequenos como 0,5 mL/minuto e pode realizar o diagnóstico em casos de EDA negativa ou em sangramentos importantes com visualização difícil pela EDA. O exame pode ainda delinear a anatomia da lesão sangrante e sugerir a sua etiologia. Outras opções incluem enteroscopia e cápsula endoscópica, mas são pouco validadas para uso no DE.

Outros exames complementares incluem hemograma com hematócrito e hemoglobina seriados, coagulograma, função renal e hepática e eletrólitos, que são recomendados em todos os pacientes. A presença de coagulopatia na apresentação é um importante fator prognóstico adverso. A coagulopatia definida por INR > 1,5 está presente em 16,4%

TABELA 2 Classificação e reposição volêmica em choque hipovolêmico

	Grau I	Grau II	Grau III	Grau IV
Perda de sangue	< 750 mL	750-1.500 mL	1.500-2.000 mL	> 2.000 mL
% Volemia	< 15%	15-30%	30-40%	> 40%
Frequência cardíaca	< 100 bpm	100-120 bpm	120-140 bpm	> 140 bpm
Diurese	> 30 mL/h	20-30 mL/h	5-15 ML/H	< 5 mL/h
SNC	Ansiedade leve	Ansiedade moderada	Confusão	Confusão ou letargia
Ressuscitação volêmica	Cristaloides	Cristaloides	Cristaloides e sangue	Cristaloides e sangue

SNC: sistema nervoso central.

dos pacientes e é associada com uma taxa de mortalidade de 15%. A coagulopatia é também um marcador para a presença de comorbidades, como a hepatopatia crônica, que podem influenciar o prognóstico. Sangramento nesses pacientes é muitas vezes mais grave, e a coagulopatia deve ser corrigida em pacientes com sangramento ativo. O INR alvo não foi definido. Um estudo mostrou que um leve aumento no INR na endoscopia não aumentou o risco de sangramento recorrente em comparação com um INR inferior a 1,3, portanto a endoscopia não deve ser atrasada.

ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

Os pacientes devem ser estratificados na apresentação ao DE em relação ao risco de ressangramento. Fatores clínicos que predizem uma hemorragia grave e uma necessidade para avaliação urgente incluem taquicardia, hipotensão, aspirado nasogástrico com sangue vermelho e uma concentração de hemoglobina inferior a 8 g/dL. Vários escores para avaliação de risco foram publicados e podem combinar achados clínicos e endoscópicos. Um deles, o escore Glasgow Blatchford, calculado com base em parâmetros clínicos isoladamente, tem grande importância por predizer a necessidade de endoscopia. Em um estudo comparativo multicêntrico realizado no Reino Unido, o escore Glasgow Blatchford foi superior ao escore de Rockall, que utiliza critérios endoscópicos associados a critérios clínicos, na predição da necessidade de qualquer intervenção cirúrgica ou endoscópica. O escore de Glasgow Blatchford é composto dos itens na Tabela 3.

A presença de um único item já é indicativa de realização de endoscopia digestiva alta na apresentação ao DE. Caso o escore seja 0, pode-se realizar o procedimento ambulatorialmente, e os pacientes não necessitam de internação hospitalar.

O escore de Rockall é um dos mais importantes instrumentos para predizer risco em pacientes com HDA. O escore deve ser realizado pré e pós-endoscopia. As Tabelas 4, 5 e 6 abordam o escore Rockall.

Caso a soma do escore pré e pós-EDA de Rockall for superior a 8, a mortalidade ultrapassa 40%. Escores de 0 a 2 têm mortalidade < 0,2%. Pacientes com risco zero têm taxas de ressangramento de 5% ou menos.

Outras variáveis de risco de mortalidade e ressangramento incluem: estado geral ruim, comorbidades, Hb inicial < 10 g/dL, hematêmese, melena ou sangue vivo no toque retal, sangue no aspirado gástrico, sepse, choque, injúria renal aguda, INR > 1,5 ou outras coagulopatias, plaquetopenia < 100.000 céls./mm³ e aumento de transaminases associado.

TABELA 3 Escore de Glasgow Blatchford

▪ Hb ≥ 13 g/dL em homens e ≥ 12 g/dL em mulheres
▪ PAS ≥ 110 mmHg
▪ FC < 100 bpm
▪ Ureia < 30 mg/dL
▪ Sem melena ou síncope na apresentação
▪ Sem história de doença hepática ou cardíaca

FC: frequência cardíaca; Hb: hemoglobina; PAS: pressão arterial sistólica.

TABELA 4 Escore Rockall

Variável pré-endoscopia	Pontuação
< 60 anos	0
60-79 anos	1
≥ 80 anos	2
Sem alterações hemodinâmicas	0
FC > 100 bpm e PAS ≥ 100 mmHg	1
PAS < 100 mmHg	2
Sem comorbidades	0
IC ou comorbidade grave	2
CA metastático, IRA ou insuficiência hepática	3

CA: câncer; FC: frequência cardíaca; IC: insuficiência cardíaca; IRA: insuficiência renal aguda; PAS: pressão arterial sistólica.

TABELA 5

Variável pós-endoscopia	Pontuação
Mallory-Weiss ou sem lesões e sangramento	0
Outros diagnósticos	1
Neoplasia maligna	2
Presença de sangue, coágulo ou vaso sangrante ou visível	2

TABELA 6

Escore	Taxa de ressangramento
0	0,2%
1	2,4%
2	5,6%
3	11%
4	24,6%
5	39,6%
6	48,9%
7	50%

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O principal diagnóstico diferencial são as hemorragias digestivas baixas, principalmente se associadas com trânsito intestinal lento, que pode confundir a origem do sangue.

TRATAMENTO

Abordagem inicial e abordagem específica na doença ulcerosa péptica

Pacientes com sangramento agudo devem ser avaliados imediatamente, e a ressuscitação, incluindo estabilização da pressão sanguínea e restauração do volume intravascular, devem preceder a avaliação diagnóstica. A presença de sintomas de ansiedade, torpor, síncope e dispneia, além de sinais de choque (extremidades frias e úmidas, pressão arterial sistólica < 100 mmHg e frequência cardíaca > 100 bpm) e alterações hemodinâmicas ortostáticas (queda de 10 mmHg ou mais na pressão sistólica e elevação de > 15 bpm na frequência cardíaca quando o paciente é mobilizado da posição supina para a sentada), sugere perda de aproximadamente 20% do volume circulatório com indicação de ressuscitação volêmica. A ressuscitação hemodinâmica é prioritária e deve ser realizada através de dois acessos venosos periféricos calibrosos e de rápida infusão de cristaloide (soro fisiológico ou ringer lactato). Na maioria dos pacientes, 1 a 2 litros de solução salina corrigem o volume perdido; o objetivo é manter uma pressão arterial sistólica por volta de 100 mmHg. Reposições volêmicas muito agressivas (> 3 L nas primeiras 6 horas de admissão do paciente ao departamento de emergência) podem aumentar o sangramento e devem ser evitadas. A preferência é por soluções cristaloides em comparação aos coloides por menor custo. O objetivo é atingir uma PAS de 100 mmHg e FC < 100 bpm.

Nos pacientes que não respondem a essa medida, deve-se transfundir concentrado de hemácias, com o objetivo de manter níveis de hemoglobina por volta de 7 g/dL. Também nesse caso o uso de alvos maiores de hemoglobina é associado com risco de piora do sangramento e deve ser evitado. Em pacientes coronariopatas, com síndrome coronariana aguda, pode-se ter um alvo maior de hemoglobina (cerca de 10 g/dL). Pacientes com sangramento ativo e coagulopatia (tempo de protrombina prolongado com INR > 1,5) ou plaquetas inferiores a 50.000/mm^3 devem receber plasma fresco congelado e plaquetas, respectivamente. A utilização do fator VII recombinante, por sua vez, não mostrou benefícios significativos.

A passagem de sonda nasogástrica (número 16 ou 18) no paciente com HDA é controversa e não deve ser realizada rotineiramente.

Em pacientes com sangramento por doença ulcerosa péptica, a base do tratamento medicamentoso é a administração intravenosa de inibidores da bomba de prótons. Uma metanálise da Cochrane demonstrou redução de ressangramento (10% vs. 18%) e redução da necessidade de intervenção cirúrgica (8,4 vs. 13%) quando comparada com placebo ou ranitidina, mas não demonstrou redução de mortalidade. O uso de inibidores da bomba de prótons (IBP) não substitui a endoscopia de urgência em pacientes com sangramento ativo. O uso de bloqueadores H2, por sua vez, tem pouco benefício e não é recomendado na fase aguda de HDA por doença péptica.

A dose ideal de IBP é controversa. Sugerimos esomeprazol 80 mg IV *bolus*, seguido por 40 mg IV 12/12 h. A utilização de uma infusão intravenosa contínua (omeprazol 8 mg/h) pode ser indicada para pacientes que tenham sido submetidos a hemostasia endoscópica com úlceras de alto risco para ressangramento. Pacientes de baixo risco para ressangramento ou sem vaso visível na EDA podem trocar IBP de venoso para oral imediatamente após o procedimento.

A endoscopia é o esteio do diagnóstico e do tratamento. Estigmas endoscópicos de hemorragia também fornecem informações importantes sobre o prognóstico. Em uma metanálise, o tratamento endoscópico precoce diminuiu ressangramento, cirurgia e mortalidade. Em pacientes com instabilidade hemodinâmica e hematêmese ativa deve ser realizada a endoscopia de urgência com hemostasia durante ou logo após a reanimação inicial. A endoscopia precoce (geralmente definida pela endoscopia dentro de 24 horas) permite a alta de pacientes com baixo risco de ressangramento e leva à redução da internação hospitalar e do uso de recursos. A endoscopia permite ainda classificar a hemorragia secundária à doença ulcerosa péptica. A classificação de Forrester modificada é frequentemente utilizada para categorizar os estigmas endoscópicos e é resumida na Tabela 7.

Os riscos de hemorragias recorrentes sem tratamento endoscópico são de 81% (I), 39% (II) e 22% (III), respectivamente. O tratamento endoscópico

TABELA 7 Classificação de Forrester

I: Sangramento ativo
Ia: Sangue esguichando
Ib: Sangue babando
II: Estigmas de sangramento
IIa: Vaso visível
IIb: Um coágulo aderido na base da úlcera
IIc: Uma mancha pigmentada plana
III: Úlcera com base limpa sem sinais de sangramento.

é indicado em úlceras com sangramento ativo ou com um vaso visível não hemorrágico ou um coágulo aderido. Neste último caso, deve-se irrigar o coágulo para verificar se há vaso visível abaixo. Se não for o caso, não há alto risco de ressangramento e altas doses de bloqueadores de bomba de prótons e outros tratamentos endoscópicos não são necessários.

O tratamento endoscópico pode ser dividido em métodos por injeção, térmicos ou mecânicos. Injeção de adrenalina diluída isoladamente é considerada como tratamento insuficiente. Uma segunda modalidade de tratamento deve ser realizada para induzir a trombose da artéria, seja clipes hemostáticos, seja um dispositivo térmico (ambos com resultados similares). Uma segunda endoscopia de rotina após hemostasia endoscópica inicial não é necessária. Porém, é necessária a confirmação ambulatorial de cura em todos os pacientes com úlcera péptica complicada, como após hemorragia, perfuração ou estenose.

O uso de drogas antifibrinolíticas é outro tema controverso. O ácido tranexâmico, uma droga antifibrinolítica, pode reduzir a taxa de mortalidade; no entanto, as taxas de complicações tromboembólicas são maiores. Assim, seu uso ainda não é recomendado de rotina.

Em 8-15% dos pacientes a endoscopia não consegue controlar com sucesso o sangramento. Pacientes com sangramento maciço que não respondem ao controle primário têm muitas vezes indicação de cirurgia, mas a mortalidade após tratamento cirúrgico de resgate chega a 29%. Embolização angiográfica é uma alternativa. A taxa de sucesso clínico, a taxa de redução de recorrência de sangramento e taxa de mortalidade são, respectivamente, de 75%, 25% e 25%. Em uma análise conjunta, entretanto, a embolização angiográfica foi associada com uma taxa substancialmente mais elevada de sangramento recorrente comparado à cirurgia, e seu uso ainda é controverso. Em 75% dos pacientes o retratamento endoscópico levou à hemostasia duradoura; assim, uma segunda tentativa endoscópica de hemostasia parece ser útil.

O tratamento de pacientes que usam drogas antitrombóticas é um problema de difícil solução. Esses pacientes têm uma tendência maior de tromboembolismo por causa de suas doenças subjacentes. No entanto, a interrupção temporária da terapia antitrombótica é muitas vezes necessária para controlar o sangramento ou prevenir o sangramento recorrente precoce. A decisão de suspender ou retornar o uso de anticoagulantes deve ser multidisciplinar e individualizada, ponderando o risco de tromboembolismo contra o risco de sangramento recorrente.

Em um estudo randomizado de uso contínuo *versus* descontinuação de tratamento com aspirina em pacientes com sangramento por úlcera péptica e alto risco cardiovascular, verificou-se que os pacientes que receberam aspirina contínua tinham um risco duas vezes maior de sangramento recorrente precoce (10% vs. 3,5-4%), mas um risco dez vezes menor de mortalidade por qualquer causa. Em pacientes com baixo risco de sangramento recorrente, a aspirina pode ser retomada na manhã seguinte ao sangramento. O efeito antiplaquetário de aspirina tem a duração de cerca de cinco dias e o risco de hemorragia precoce em úlcera recorrente é elevado nos primeiros três dias; assim, parece ser razoável retornar a aspirina no dia 4 tanto para minimizar sangramentos quanto para minimizar riscos trombóticos.

Os pacientes em tratamento antiplaquetário duplo são muitas vezes de alto risco para trombose, especialmente depois da colocação recente de *stents* coronários. Em pacientes com baixo risco de sangramento recorrente, o tratamento antiplaquetário duplo deve ser continuado. Em pacientes de alto risco, drogas antiplaquetárias devem ser evitadas. A interrupção do tratamento antiplaquetário no primeiro mês de implantação de *stents* é associada com taxa de trombose no *stent* de 4,2% comparada a 0,9%. Após controle endoscópico de hemorragia, o ideal é manter o IBP em dose alta em bomba de infusão e interrupção temporária de clopidogrel. A atividade antiplaquetária do clopidogrel tem duração de cerca de cinco dias. Rápida retomada do clopidogrel deve ser considerada em pacientes que tiveram a colocação de *stent* dentro de quatro semanas, *stents* em bifurcação e dissecção da artéria coronariana.

Recomenda-se a rápida correção de coagulopatias. A aplicação intravenosa de vitamina K (5-10 mg) irá inverter a coagulopatia por deficiência dessa vitamina, mas seu efeito completo pode levar até 24 horas. Complexo protrombínico reverte rapidamente coagulopatias associadas à deficiência deste, e esse tratamento é preferido ao uso de plasma fresco congelado, especialmente em pacientes com insuficiência cardíaca e renal que toleram mal a sobrecarga de fluido, embora sua indicação absoluta seja apenas em sangramentos intracranianos. Fator VIIa recombinante deve ser reservado apenas para pacientes com hemorragia com risco de morte. Em uma coorte retrospectiva de pacientes em tratamento com varfarina complicada por hemorragia digestiva, a retomada da varfarina 90 dias após o sangramento-índice foi associada com um menor risco de trombose sem aumentar o risco de sangramento recorrente. Os benefícios da retomada da varfarina geralmente superam os riscos. Em pacientes com elevado risco de trombose, tratamento com heparina de baixo peso molecular ou heparina não fracionada deve ser considerado.

Os anticoagulantes mais recentes, como os inibidores do fator Xa e da trombina (dabigatran, apixaban e rivaroxaban), são desafios para os médicos, porque não existem antídotos para eles. No entanto, em dois estudos em humanos, a infusão de complexo protrombínico reverteu a coagulopatia induzida por rivaroxaban e dabigatran, tanto *in vitro* como *in vivo*. Para dabigatran, hemodiálise também pode remover a droga de modo eficaz, especialmente em pacientes com função renal ruim.

Abordagem no sangramento por varizes esofágicas

Assim como já discutido anteriormente, a prioridade é a estabilização hemodinâmica.

A endoscopia digestiva alta é necessária e deve ser realizada assim que o paciente apresentar condições para sua realização.

A administração precoce de terapia farmacológica com análogos da somatostatina pode levar à parada temporária de sangramento, facilitar a execução do exame endoscópico e reduzir a necessidade transfusional em pacientes com sangramento de varizes esofágicas. As opções incluem: terlipressina, somatostatina e octreotide.

A terlipressina é a medicação de escolha, pois parece estar associada à redução de mortalidade; é um análogo sintético da vasopressina, com menores efeitos colaterais, uma meia-vida maior e pode ser administrada na dose de 2 a 4 mg IV *bolus*, seguida de 1 a 2 mg a cada 4 horas por 5 dias. A somatostatina é bem tolerada e possui poucos efeitos colaterais, pode ser mantida por até cinco dias e é administrada na dose inicial de 250 μg seguida por uma infusão contínua de 250 a 500 μg/h. O octreotídeo, análogo da somatostatina, foi comparado com placebo, glipressina, vasopressina e escleroterapia. Esses estudos mostraram que ele foi mais efetivo do que a vasopressina, mas equivalente aos outros tratamentos. É usado em dose de 50 μg em *bolus*, seguido por 50 μg/h IV em bomba de infusão contínua.

É importante salientar que, independentemente da eficácia do tratamento medicamentoso, todos os pacientes com suspeita de sangramento varicoso devem ser submetidos à endoscopia de emergência e a técnicas endoscópicas para interrupção do sangramento, incluindo a ligadura elástica, quando se colocam bandas elásticas na coluna da variz, injetando agentes esclerosantes (escleroterapia de varizes) ou adesivos teciduais em obturação das varizes gastroesofágicas. Essas técnicas podem obliterar as varizes, e a preferência é pela ligadura elástica, que apresenta maior evidência de benefício. No entanto, varizes gastroesofágicas podem recidivar, portanto vigilância endoscópica e retratamento são necessários.

No caso das varizes gástricas, que estão presentes em 20% dos pacientes com cirrose isoladamente ou em combinação com varizes de esôfago, o tratamento apresenta algumas diferenças. O sangramento de varizes de fundo gástrico é o mais grave entre as varizes gástricas e está associado com uma maior taxa de morte do que o sangramento de varizes esofágicas. A obliteração endoscópica de varizes gástricas com o uso de adesivos de tecido, como N-butil-2-cianoacrilato, é mais eficaz do que a ligadura endoscópica no controle e na prevenção de hemorragia inicial e de ressangramento; ao contrário das varizes esofágicas, não é recomendada a repetição da terapia endoscópica.

O tamponamento com balão é outra modalidade terapêutica para os sangramentos que não foram resolvidos. Esse balão aplica uma pressão direta sobre a variz sangrante (balão de Sengstaken-Blakemore, tubo de Minnesota). Em casos de sangramento maciço em que a terapia endoscópica não está disponível, esse tratamento pode salvar a vida do doente. Quando realizado por pessoa experiente, é altamente efetivo em parar o sangramento, mas

infelizmente a recorrência do sangramento é extremamente comum (até 50%) após a descompressão do balão. É associado com complicações sérias, como ulceração e perfuração esofágica. Deve ser usado como um procedimento de resgate e ponte até a realização de terapias mais definitivas.

A terapia endoscópica pode ser repetida no primeiro episódio de ressangramento no caso de varizes esofágicas, mas não oferece benefício em varizes gástricas. Após esta se deve considerar tamponamento por balão como terapia de resgate e ponte para uma abordagem definitiva, como a passagem de derivação portossistêmica transjugular (TIPS) ou cirurgia. O TIPS é eficaz para ambas as situações, varizes esofágicas e gástricas, e segundo os achados de um estudo randomizado sua taxa de sucesso na recorrência do sangramento foi de 93%, sendo maior do que a da repetição do procedimento endoscópico.

Embora a terapia não esteja neste momento dirigida a grupos de risco específicos, dados recentes sugerem que, em pacientes de alto risco (Child C), a abordagem deve ser mais agressiva. Uma estratégia sugerida é que os pacientes Child A ou B têm um risco baixo ou intermediário de ressangramento e devem receber a terapia-padrão, que inclui a combinação de um vasoconstritor (terlipressina, somatostatina ou octreotide), administrado a partir do momento da admissão e mantido durante 2 a 5 dias associado a terapia endoscópica (preferencialmente ligadura de varizes endoscópicas em tempo < 12 horas após a admissão). Já no caso dos pacientes de maior risco, se consideraria a passagem de derivação portossistêmica como o TIPS. O procedimento do TIPS é realizado radiologicamente e envolve a criação de um *shunt* entre a veia hepática e a porção intra-hepática da veia porta, criando canal entre a circulação portal e sistêmica. O trato é mantido patente com prótese metálica posicionada no momento em que é criado o trato parenquimatoso. Os efeitos hemodinâmicos são semelhantes aos do *shunt* porto-cava laterolateral.

O *shunt* cirúrgico deve ser considerado nos casos de hemorragia persistente ou no ressangramento precoce ou quando o TIPS não é disponível. As opções cirúrgicas nessa situação são *shunts* portossistêmicos e transecção esofágica, sendo que a última se associa com uma mortalidade de até 80% no 30º PO. O *shunt* esplenorrenal é uma opção efetiva e segura nessas condições.

Gastropatia portal hipertensiva

A gastropatia portal hipertensiva é uma lesão da mucosa gastrointestinal caracterizada por dilatação de vasos da mucosa gástrica, principalmente na região do fundo e do corpo gástrico. A presença de varizes gastroesofágicas e a classificação de Child são preditivas de gastropatia portal hipertensiva. Embora a prevalência de gastropatia hipertensiva portal seja maior entre os pacientes que tenham sido submetidos à terapia endoscópica (escleroterapia ou ligadura endoscópica das varizes), o curso clínico é o mesmo. A apresentação mais comum é com hemorragia crônica resultando em anemia. Raramente esses pacientes se apresentam no DE com hemorragia aguda. O tratamento inicial consiste em suplementação de ferro e uso de betabloqueadores não seletivos. Se a hemorragia continua e o paciente requer frequentes transfusões, uma derivação transjugular portossistêmica intra-hepática ou uma derivação cirúrgica devem ser consideradas.

PREVENÇÃO

Prevenção de ressangramento de úlceras pépticas

A prevenção do ressangramento tem impacto em mortalidade. Os pacientes com história de úlceras pépticas devem ser testados para *H. pylori* e tratados se houver infecção. Além disso, o uso de IBP em pacientes com mais de 60 anos que forem usar anti-inflamatórios não esteroidais ou corticoides é recomendado. IBP também é indicado em pacientes com dispepsia ou sintomas de refluxo.

Em pacientes com a doença ulcerosa associada ao *H. pylori*, um tratamento de erradicação é significativamente mais eficaz do que o tratamento antissecretório de manutenção a longo prazo com os inibidores da bomba de prótons ou bloqueadores H2. Em usuários de anti-inflamatórios não esteroidais, o tratamento com a combinação de um inibidor da bomba de prótons e o celecoxib foi melhor do que o celecoxib isoladamente na prevenção de sangramento recorrente por úlcera.

Profilaxia primária de sangramento de varizes esofágicas

A profilaxia do aparecimento de varizes esofágicas, também denominada de profilaxia pré-primária, é controversa. Um estudo com uso de betabloqueador demonstrou diminuição no risco de desenvolver varizes esofágicas, mas contrabalançado pelo au-

mento de eventos adversos associados com o uso de betabloqueadores. As recomendações de diretrizes são contrárias ao uso de betabloqueadores para a prevenção pré-primária. Em pacientes cirróticos sem varizes esofágicas em EDA inicial, a conduta é repetir a endoscopia em três anos.

Em pacientes com varizes de baixo risco, varizes de fino calibre, sem marcas vermelhas e na ausência de grave doença hepática (Child A), os betabloqueadores não seletivos podem atrasar o crescimento de varizes e, assim, prevenir sangramento. Esses agentes são considerados opcionais nessa situação, dada a limitada evidência existente. No caso da opção por não utilização, é recomendado repetir a EDA a cada dois anos para nova estimativa de risco.

Em pacientes com varizes de fino calibre que estão associados com um alto risco de hemorragia (com marcas vermelhas ou com Child B ou C), os betabloqueadores não seletivos são recomendados.

Em pacientes com varizes de grosso ou médio calibre, tanto os betabloqueadores não seletivos como a ligadura endoscópica são alternativas. As vantagens de betabloqueadores não seletivos são seu baixo custo e utilidade em prevenir outras complicações como o aparecimento de ascite e serem um método de tratamento menos invasivo. As desvantagens desses agentes são os efeitos colaterais e contraindicações relativamente comuns que fazem o tratamento descontinuar em cerca de 15% dos casos.

As vantagens da ligadura elástica são execução no momento da triagem e menos efeitos colaterais, mas requer treinamento adequado para sua realização e há a possibilidade de hemorragia após o procedimento.

O carvedilol em doses baixas (6,25 a 12,5 mg por dia) foi comparado com a ligadura endoscópica de varizes em um estudo randomizado. O carvedilol foi associado com taxas menores de primeira hemorragia varicosa (10% vs. 23%) e teve um perfil de efeitos colaterais aceitável. Se o carvedilol é mais eficaz, ou mais bem tolerado do que os betabloqueadores não seletivos, ainda é duvidoso. Atualmente o nadolol em dose de 40 mg ao dia é a medicação betabloqueadora considerada de escolha pela maioria dos autores com o objetivo de queda de 10% no gradiente de pressão portal ou manutenção do gradiente < 12 mmHg.

O uso de nitratos, embora associado com diminuição de riscos de sangramento, não é indicado, pois aumenta a mortalidade nesses pacientes.

A escleroterapia endoscópica não deve ser realizada nesses pacientes, pois está associada com aumento do risco de sangramento varicoso.

Profilaxia secundária de sangramentos por varizes esofágicas

As diretrizes atuais recomendam o uso combinado de ligadura endoscópica e betabloqueadores não seletivos para a prevenção da recorrência de sangramento de varizes esofágicas, mesmo em pacientes que tiveram uma hemorragia recorrente apesar do tratamento com betabloqueadores não seletivos ou ligadura endoscópica de varizes para a profilaxia primária. Em pacientes que não são candidatos à ligadura endoscópica de varizes, a estratégia seria maximizar a redução da pressão portal combinando betabloqueadores e nitratos.

Os pacientes que têm ressangramento, apesar da terapia combinada com a ligadura elástica endoscópica e medicamentos nas doses e horários recomendados, devem ser submetidos à colocação percutânea de um *shunt* intra-hepático transjugular portossistêmico, ou estabelecimento cirúrgico de uma derivação; as duas alternativas são igualmente eficazes. A revisão frequente de um *shunt* portossistêmico intra-hepático parece não mais ser necessária com o uso atual de *stents* revestidos, que têm uma taxa de oclusão significativamente menor.

Dado que a severidade da doença hepática tem sido um bom preditor de hemorragia recorrente e morte, a classificação de Child também poderia ser uma boa maneira para estratificar pacientes de acordo com o risco. Nesses casos, os pacientes com Child A só teriam indicação de terapia medicamentosa, e uma abordagem mais agressiva pode ser indicada em pacientes com classe Child B ou C e pacientes em lista de transplante.

Prevenção de infecção após sangramento de varizes esofágicas

Todos os pacientes cirróticos com ascite e HDA devem receber antibioticoterapia para prevenir infecções e peritonite bacteriana espontânea. Os esquemas utilizados empregam norfloxacina oral 400 mg a cada 12 horas ou ciprofloxacina 500 EV a cada

12 horas por sete dias ou ceftriaxona em dose de 1-2 g EV por sete dias.

INDICAÇÕES DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR, TERAPIA INTENSIVA E SEGUIMENTO

Todos os pacientes com HDA têm indicação de internação hospitalar, exceto se hemorragia com escore Glasgow Blatchford de 0.

Pacientes com HDA ativa devem ser internados em UTI.

Todos os pacientes com HDA necessitam de seguimento ambulatorial; no caso de sangramento por úlceras pépticas, é necessário confirmar a cura ambulatorialmente. Nas hemorragias por varizes esofágicas, é necessária a realização de profilaxia ambulatorial.

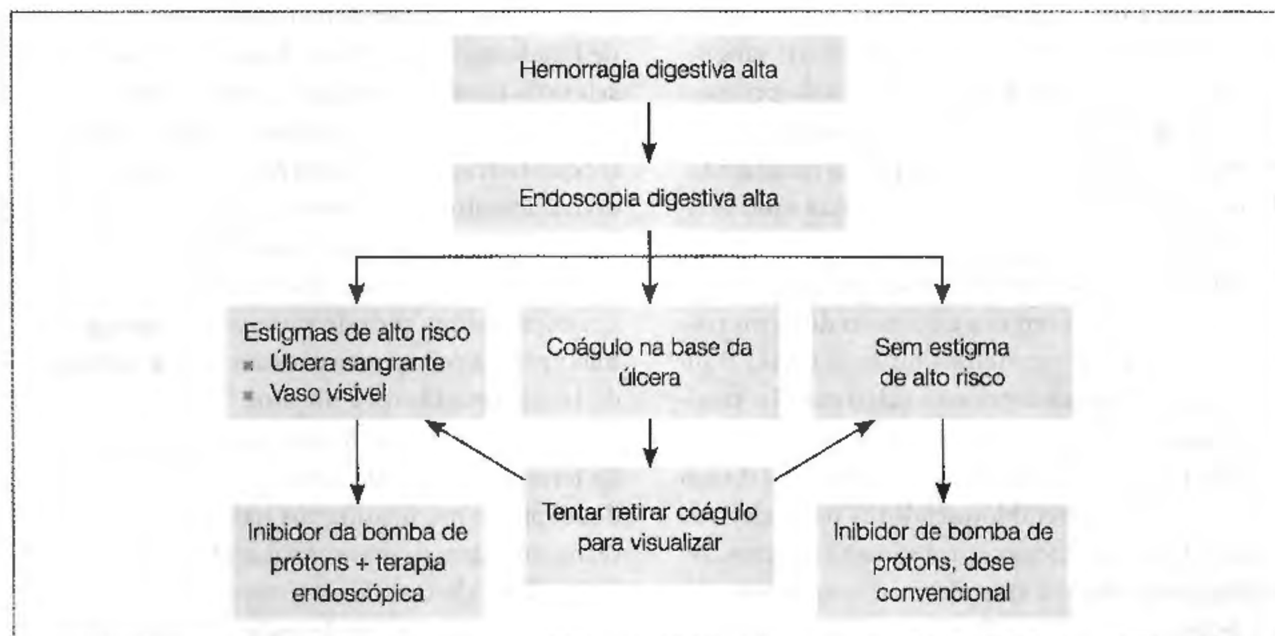


FIGURA 1 Doença ulcerosa péptica.

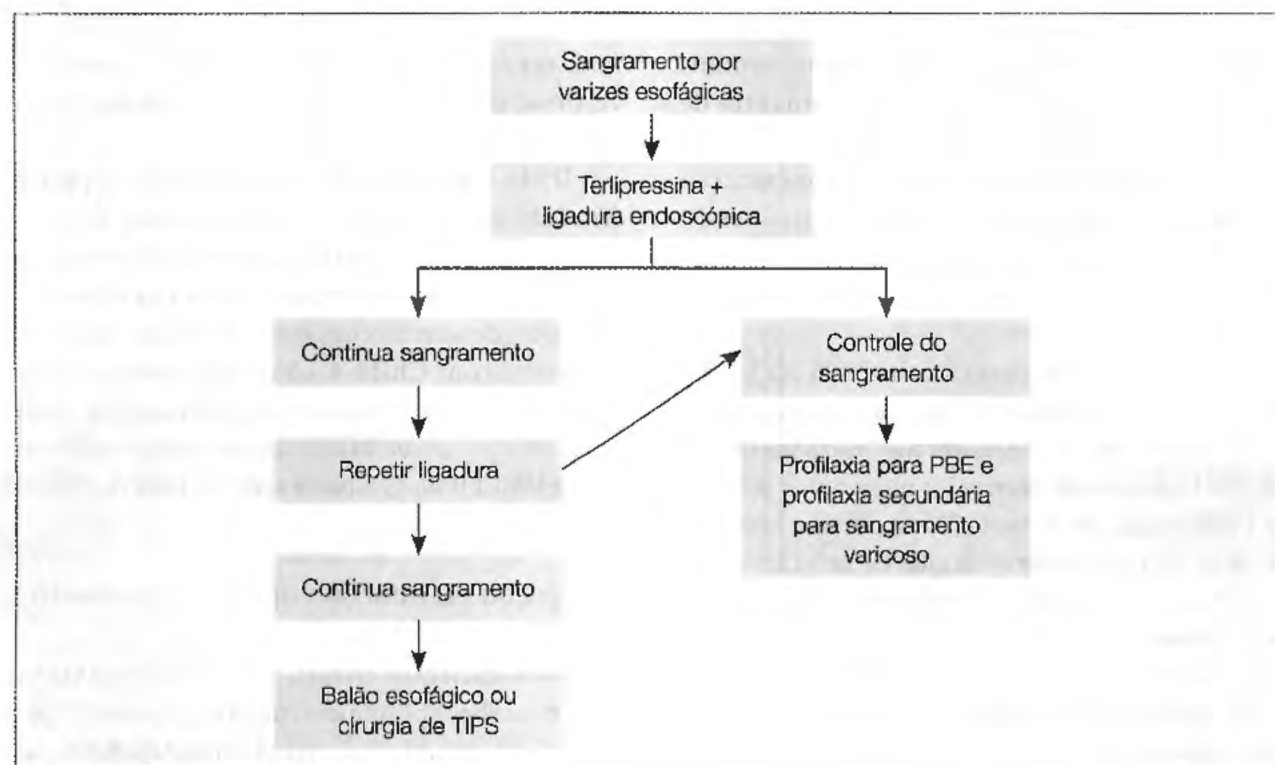


FIGURA 2 Sangramento por varizes esofágicas.
PBE: peritonite bacteriana espontânea; TIPS: derivação portossistêmica transjugular.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Barkun A, Bardou M, Marshall JK; Nonvariceal Upper GI Bleeding Consensus Conference Group. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. Ann Intern Med. 2003;139:843-57.
2. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J, Hunt RH, Martel M, et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. Ann Intern Med. 2010;152:101.
3. British Society of Gastroenterology Endoscopy Commitee. Non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage guidelines. Gut. 2002;51(suppl IV):iv1-iv6.
4. Ferguson JW, Tripathi D, Hayes PC. The management of acute variceal bleeding. Aliment Pharmacol Ther. 2003;18:253-62.
5. Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorraghe in cirrhosis. N Engl J Med. 2010;362:823-32.
6. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W; Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. Hepatology. 2007;46:922.
7. Lau YJ, Barkun A, Fan DM, Kuipers EJ, Yang YS, et al. Challenges in management of acute peptic ulcer bleeding. Lancet. 2013;381:2033-43.
8. Marek TA. Gastrointestinal bleeding. Endoscopy. 2003;35:891-901.
9. Sachar H, Vaidya K, Laine L. Intermittent vs continuous proton pump inhibitor therapy for high-risk bleeding ulcers: a systematic review and meta-analysis. JAMA Intern Med. 2014;174:1755.
10. Sharara AJ, Rockey DC. Gastroesophageal variceal hemorrhage. N Engl J Med. 2001;345:669-81.
11. Tripathi D, Stanley AJ, Hayes PC, Patch D, Millson C, Mehrzad H, et al. UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. Gut. 2015;64:1680.

Hemorragia digestiva baixa

Rodrigo Antonio Brandão Neto

Pontos importantes

- Pacientes com hemorragia digestiva alta (HDA) podem se apresentar com sangramento retal vivo. Isso explica 10-14% de todas as causas de enterorragia.
- A resolução espontânea ocorre em mais de 80% dos casos e apresentam baixa mortalidade (4%), mas as hemorragias digestivas baixas (HDB) maciças têm mortalidade de 10-15%.
- A história e o exame físico podem sugerir a etiologia da HDB.
- Alterações de sinais vitais, como queda importante de hemoglobina (Hb), presença de sangue vivo na ampola retal e necessidade de transfusão, são preditores de HDB maciça.
- A prioridade inicial no manejo no departamento de emergência é a estabilização clínica; dois acessos venosos de grosso calibre, reposição volêmica conforme necessidade, coleta de exames gerais e tipagem sanguínea.
- A colonoscopia é o método diagnóstico inicial, tanto para diagnóstico quanto para tratamento.
- Em pacientes com INR > 1,5 ou plaquetas < 50.000 céls./mm³, deve-se transfundir plasma fresco congelado (se INR alterado) ou plaquetas (se plaquetas diminuídas).

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

A hemorragia digestiva baixa (HDB) é definida como sangramento intraluminal distal ao ligamento de Treitz (ponto onde termina o duodeno e se inicia o jejuno). Pode-se manifestar desde com sangramento oculto até enterorragia franca ou quadros de melena (em pacientes com trânsito gastrointestinal lento). Algumas definições são importantes:

- Hematoquezia: definida como uma hemorragia com passagem de fezes por via anal com presença de sangue vermelho vivo usualmente rutilante e eventualmente fezes com coloração vermelha amarronzada.
- Melena: definida como fezes escuras ou enegrecidas, usualmente com cheiro característico. Em geral representa sangramento de uma HDA (proximal ao ligamento de Treitz), mas também pode representar sangramento lento de uma fonte gastrointestinal baixa.
- Sangramento oculto: outra forma de manifestação de hemorragias digestivas em que paciente não apresenta sangramento clínico, mas pode apresentar evidências de hemorragia digestiva como anemia ou pesquisa de sangue oculto nas fezes positiva.

A HDB é um problema relativamente comum no departamento de emergência (DE) e deve ser considerada potencialmente fatal até prova em contrário. A taxa de mortalidade é relativamente baixa, sendo de 4% comparada aos 15% de mortalidade associada a HDA. Entre os pacientes com uma fonte estabelecida de sangramento abaixo do ligamento de Treitz, a causa mais comum de sangramento é a doença diverticular. A HDB é mais comum entre as mulheres e aumenta significativamente nos idosos. Morte por exsanguinação felizmente é rara em sangramentos gastrointestinais e particularmente rara em pacientes com HDB.

A HDB ocorre com menor frequência do que a HDA, com uma incidência anual de aproximadamente 36 por 100.000 habitantes. Cerca de 80% dos episódios de HDB se resolvem de modo espontâneo.

No entanto, não se pode prever quais episódios se resolverão espontaneamente ou quais episódios resultarão em complicações. Isso se deve em parte à dificuldade de estabelecer um diagnóstico fisiopatológico. Em um estudo, uma causa de sangramento foi encontrada em < 50% dos casos.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

As etiologias variam substancialmente com a idade, mas a doença diverticular é a causa mais frequente de HDB. Cerca de 10 a 14% dos pacientes que se apresentam com quadro sugestivo de HDB têm hemorragia digestiva alta; assim, em pacientes em que o diagnóstico não ficar claro, a realização de endoscopia digestiva alta pode demonstrar uma fonte de sangramento antes não suspeitada. A mortalidade da HDB é de apenas 4%, mas em casos de HDB maciças a mortalidade chega a 10 a 15%.

A fisiopatologia das principais causas de HDB é descrita a seguir.

Doença diverticular

O sangramento secundário a doença diverticular geralmente é indolor e resulta da erosão na artéria penetrante do divertículo. O sangramento diverticular pode ser maciço, mas até 90% dos episódios se resolvem espontaneamente. O sangramento apresenta recorrência em cerca de 50% dos pacientes. Embora a maioria dos divertículos esteja localizada no cólon esquerdo, os divertículos com origem no lado direito têm maior probabilidade de evoluir com sangramento. Pacientes idosos com doenças médicas associadas, aqueles com necessidades aumentadas de transfusão e aqueles que tomam anticoagulantes ou anti-inflamatórios não hormonais apresentam maior morbidade e mortalidade.

Ectasias vasculares

As ectasias vasculares incluem as malformações arteriovenosas e angiodisplasias do cólon e são uma causa comum de HDB. As ectasias podem incluir tanto o intestino grosso como ocasionalmente ocorrem no intestino delgado, e neste último caso são difíceis de diagnosticar. O desenvolvimento de ectasia vascular no intestino grosso ocorre devido a um processo crônico e aumenta com o envelhecimento. Condições hereditárias também podem dar origem a malformações arteriovenosas. A doença cardíaca valvar é um fator de risco para o desenvolvimento de ectasias vasculares hemorrágicas.

Colite isquêmica e isquemia mesentérica

A colite isquêmica é a causa mais comum de isquemia intestinal e geralmente é transitória. O cólon está predisposto à isquemia devido à sua má circulação vascular e alto conteúdo bacteriano. Ruptura aneurismática, vasculite, estados de hipercoagulabilidade, exercício extenuante prolongado, insulto cardiovascular, síndrome do intestino irritável e certos medicamentos que causam vasoconstrição ou motilidade intestinal lenta são fatores de risco conhecidos. O diagnóstico geralmente é feito por endoscopia. Embora a maioria dos casos tenha resolução espontânea, até 20% dos pacientes necessitam de intervenção cirúrgica.

A isquemia mesentérica pode levar à necrose intestinal. As causas incluem trombose ou embolia da artéria mesentérica superior, trombose venosa mesentérica e isquemia mesentérica não oclusiva associada a baixo fluxo arterial com vasoconstrição. O diagnóstico é difícil e a apresentação pode mimetizar outras patologias intra-abdominais. Para o diagnóstico é necessário um alto índice de suspeita, especialmente em pacientes com mais de 60 anos e naqueles com fibrilação atrial, insuficiência cardíaca congestiva, infarto do miocárdio recente, dor abdominal pós-prandial ou perda de peso inexplicada. A tomografia computadorizada (TC) de abdome tem uma especificidade de 92%, mas uma sensibilidade de apenas 64% para o diagnóstico. A angiografia continua sendo o estudo diagnóstico de escolha. Apesar do tratamento agressivo, o prognóstico é ruim, com uma sobrevida de 50% se diagnosticada dentro de 24 horas.

Divertículo de Meckel

O divertículo de Meckel consiste em tecido embrionário de origem gástrica, mais comumente encontrado no íleo terminal. Mais da metade das lesões é ectópica. O tecido gástrico ectópico pode secretar enzimas gástricas, erodindo a parede da mucosa e causando sangramento. É uma condição rara, mas importante, especialmente na população mais jovem.

As principais causas de HDB são apresentadas nas Tabelas 1 e 2.

ACHADOS CLÍNICOS

Na avaliação inicial, deve-se determinar o início e a duração dos sintomas e achados importantes da história do paciente, como doenças associadas. É preciso verificar se o paciente já apresentou

TABELA 1 Principais causas de hemorragia digestiva baixa

Adultos	Crianças
Doença diverticular	Fissura anorretal
Angiodisplasias	Divertículo de Meckel (tecido gástrico no íleo terminal)
Doença inflamatória intestinal	Colite infecciosa
Doenças anorretais (hemorroidas)	Pólipos juvenis
Neoplasia maligna de cólon	Intussuscepção
Colite isquêmica	Doença inflamatória intestinal
Sangramento gastrointestinal alto	
Pólipos colônicos e polipectomia (sangramento pode ocorrer até 3 semanas após procedimento)	
Colite por radiação	
Trauma	
Endometriose	
Biópsia de próstata	
Fístula aortoentérica (em geral, sangramento grave e rapidamente fatal)	
Lesão de Dieulafoy (arteríola aberrante com erosão de parede da mucosa, ocorre usualmente no estômago, mas com descrições no intestino)	

TABELA 2 Frequência de causas de sangramento colônico sintomático (série de casos UCLA)

Etiologia	Frequência
Doença diverticular	30%
Doença hemorroidária	14%
Colite isquêmica	12%
Doença inflamatória intestinal	9%
Pós-polipectomia	8%
Neoplasia colônica maligna/pólipos	6%
Úlcera retal	6%
Ectasia vascular	3%
Colite ou proctite actínica	6%
Outras causas	6%

sangramento gastrointestinal anterior, bem como uma história de dor, trauma, ingestão ou inserção de corpos estranhos e recentes colonoscopias. Perda de peso e alterações nos hábitos intestinais podem sugerir malignidade. Uma história de enxerto aórtico pode sugerir a possibilidade de uma fístula aortoentérica. Medicamentos como salicilatos e anti-inflamatórios não esteroidais podem influenciar a evolução e modificar seu tratamento e, assim, deve ser pesquisado se o paciente faz uso dessas medicações.

A principal manifestação da HDB é a hematoquezia ou enterorragia, embora alguns pacientes com esvaziamento intestinal lento possam apresentar melena. Os pacientes podem apresentar sinais de hipovolemia, e a presença de taquicardia indica hipovolemia leve a moderada, enquanto a presença de hipotensão ortostática indica perda de pelo menos 15% da hipovolemia; e hipotensão arterial ou choque indica perda de 40%. Uma perda superior a 800 mL de sangue pode desencadear sintomas como fraqueza, dispneia, hipotensão ortostástica e palpitações. Alterações nos sinais vitais podem ser mascaradas pelo uso de medicamentos, como betabloqueadores, ou condições médicas, como hipertensão mal controlada. Assim, a taquicardia e a hipotensão relativas podem representar pistas sutis para o sangramento contínuo. Alguns pacientes podem tolerar perdas substanciais de volume com mudanças mínimas ou nulas nos sinais vitais.

Os pacientes podem apresentar pele úmida e mal perfundida, com aumento no tempo de enchimento capilar. Essas alterações são mais precoces do que alterações de sinais vitais. A Tabela 3 mostra as alterações esperadas com o choque hemorrágico, que pode ocorrer em pacientes com HDB.

Achados físicos como telangiectasias podem ser sugestivos de doença hepática, assim como petéquias e púrpuras, e sugerem uma coagulopatia subjacente eventualmente secundária à doença hepática. O exame abdominal pode demonstrar desconforto abdominal com a palpação, massas, ascite ou organomegalia.

Em pacientes com HDB, a ausência de dor ou hipersensibilidade abdominal sugere sangramento secundário a distúrbios envolvendo a vasculatura, como diverticulose ou angiodisplasia. Os distúrbios intestinais inflamatórios associados com HDB estão usualmente associados à hipersensibilidade abdominal ao exame. O exame minucioso da área retal pode revelar uma fonte de sangramento, como laceração, massas, traumas, fissuras anais ou hemorroidas externas. Uma fonte vaginal ou urinária de hemorragia potencialmente pode ser confundida com uma fonte gastrointestinal e pode ser identificada na maioria das vezes pela anuscopia.

TABELA 3 Classificação e reposição volêmica em choque hipovolêmico

	Grau I	Grau II	Grau III	Grau IV
Perda de sangue	< 750 mL	750-1.500 mL	1.500-2.000 mL	> 2.000 mL
% Volemia	< 15%	15-30%	30-40%	> 40%
Frequência cardíaca	< 100 bpm	100-120 bpm	120-140 bpm	> 140 bpm
Diurese	> 30 mL/h	20-30 mL/h	5-15 mL/h	< 5 mL/h
SNC	Ansiedade leve	Ansiedade moderada	Confusão	Confusão ou letargia
Ressuscitação volêmica	Cristaloides	Cristaloides	Cristaloides e sangue	Cristaloides e sangue

SNC: sistema nervoso central.

O toque retal deve ser realizado em todos os pacientes e 40% dos pacientes com carcinoma colorretal com sangramento são alcançáveis por tal toque. Ele pode identificar a presença de sangue (vermelho vivo ou marrom) e pode ser realizado teste de guaiaco nas fezes, caso permaneça a dúvida diagnóstica, ou utilizar água oxigenada para verificar se ocorre reação de peroxidação. A anuscopia, assim como o toque retal, pode ser realizada à beira do leito. Uma fonte de sangramento, como hemorroidas, pode às vezes ser elucidada pela anuscopia. Entretanto, o sangue que se origina além do nível de visualização deve levantar a suspeita de outras causas.

Hemorragia tardia pode ocorrer até 3 semanas após a polipectomia. Pacientes com dispositivos de assistência ventricular esquerda são propensos a sangramento gastrointestinal, especialmente devido a anticoagulação, risco de malformações arteriovenosas e doença de von Willebrand adquirida. Embora as hemorroidas sejam a fonte mais comum de sangramento anal, a hemorragia maciça é incomum.

Fatores associados a uma alta taxa de morbidade incluem instabilidade hemodinâmica, hematoquezia recorrente, sangue vivo no exame retal inicial, hematócrito inicial < 35%, síncope, abdome não doloroso (preditivo de sangramento grave), aspirina ou uso de drogas anti-inflamatórias não esteroidais (preditivo de hemorragia diverticular) e mais de duas comorbidades clínicas (ver Tabela 4). Além das alterações de sinais vitais, outros sinais de HDB maciça incluem queda do hematócrito maior que 8 pontos e transfusão de mais de dois concentrados de hemácias, sendo indicativos de HDB maciça.

Algumas características podem ajudar a diferenciar as principais causas de HDB. Elas são apresentadas na Tabela 5.

TABELA 4 Características de pacientes com hemorragia digestiva baixa de alto risco

▪ Medicações: – Aspirina – Anti-inflamatórios não esteroidais – Glicocorticoides – Anticoagulantes (varfarina, heparina, dabigatran, entre outros) – Agentes quimioterápicos
▪ História de doença ulcerosa péptica
▪ Doença hepática
▪ Idade > 60 anos
▪ Etilismo
▪ Tabagismo
▪ Comorbidades clínicas significativas: – Insuficiência cardíaca – Diabetes – Insuficiência renal crônica – Neoplasias malignas – Doença arterial coronariana – História de aneurisma de aorta abdominal ou prótese abdominal

EXAMES COMPLEMENTARES

Os exames laboratoriais necessários incluem o hemograma completo, coagulograma e a tipagem sanguínea. Os estudos de coagulação incluem o tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial e contagem de plaquetas. Esses exames são particularmente apropriados em pacientes que utilizam anticoagulantes ou aqueles com doença hepática subjacente. Além disso, deve-se colher exames de função renal com ureia e creatinina. O sangramento de uma fonte superior no trato gastrointestinal pode elevar os níveis de ureia no sangue através da digestão e absorção da hemoglobina. Um aumento da relação ureia/creatinina com valores > 40 em pacientes sem injúria renal tem sensibilidade de 90% para predição de hemorragia digestiva, embora a especificidade do achado seja de apenas 27%.

TABELA 5 Características das patologias associadas com hemorragia digestiva baixa

Doença	Características
Doença diverticular	Hematoquezia sem dor associada História de diverticulose
Divertículo de Meckel	Sangramento mal explicado desde a infância
Neoplasia colônica	Perda de peso Alteração de hábito intestinal Sangramento oculto ou subagudo História familiar de neoplasia
Angiodisplasia intestinal	Idade > 60 anos de idade
Colite isquêmica	Doença cardiovascular Sangramento associado a dor abdominal em cólica
Doença inflamatória intestinal	Sangramento gastrointestinal Pode ter febre e sinais inflamatórios Antecedente familiar
Fissura anal	Hematoquezia com dor anal
Doença hemorroidária	Sangramento com evacuação
Teleangiectasias	Idade > 70 anos Associação com sangramento nasal Associação com teleangiectasia hereditária (Osler-Weber-Rendu)
Colite actínica	História de radioterapia

Também são indicadas a coleta de sódio e potássio, glicose e função hepática. No sangramento agudo e rápido, o nível inicial de hematócrito pode não refletir a quantidade real de perda de sangue, pois os pacientes apresentam perda de sangue total. Os níveis de hemoglobina e hematócrito costumam se alterar e refletir os valores reais apenas após 24 horas. Leucocitose está frequentemente presente devido ao aumento dos hormônios de estresse. O lactato sérico pode ser elevado em pacientes com choque.

Deve-se obter um eletrocardiograma (ECG) em pacientes com doença arterial coronariana, com alguns autores recomendando que o ECG seja realizado em todos os pacientes com mais de 40 anos de idade. A isquemia silenciosa pode ocorrer secundariamente à diminuição da oferta de oxigênio, acompanhando o sangramento gastrointestinal significativo.

As radiografias simples de abdome são de valor limitado em pacientes sem indicações específicas, como perfuração, obstrução ou corpos estranhos. Da mesma forma, as radiografias torácicas de admissão de rotina para pacientes com hemorragia gastrointestinal aguda, mesmo em pacientes admitidos na unidade de terapia intensiva (UTI), são de utilidade limitada na ausência de doença pulmonar conhecida ou achados anormais no exame pulmonar. Os estudos contrastados com bário não são úteis e podem interferir com endoscopia subsequente ou angiografia. A tomografia computadorizada (TC) de abdome é o exame de imagem de escolha na suspeita de perfuração intestinal.

Em pacientes com sangramento significativo, além da investigação habitual, deve ser considerada a realização de endoscopia digestiva alta (EDA). Considerando a maior prevalência de causas altas em sangramentos gastrointestinais, alguns autores consideram a EDA o exame inicial nesses pacientes.

A colonoscopia é o melhor método no serviço de emergência para diagnóstico, com capacidade de realizar o diagnóstico em 70-90% dos casos, em pacientes em que não for possível realizar a colonoscopia inicialmente ou em que a colonoscopia não foi capaz de identificar a fonte de sangramento. Nesses casos o procedimento diagnóstico pode ser a angiografia, cintilografia ou angiotomografia, dependendo das disponibilidades de recursos do serviço.

A angiotomografia com multidetectores tem sensibilidade que nos diferentes estudos varia de 85 a 100% com especificidade de 92 a 99%, para detectar sangramento gastrointestinal ativo ou recente e tem cerca de 93% de acurácia na determinação do local da hemorragia. Pode ser uma ferramenta útil antes de tratamento com angiografia convencional.

A arteriografia pode detectar o local do sangramento e ajudar a orientar o tratamento cirúrgico, além de permitir realizar o tratamento com opções terapêuticas, como a embolização arterial percutânea ou a infusão de agentes vasoconstritores. No entanto, o diagnóstico angiográfico e a terapia requerem uma taxa de sangramento relativamente acelerada (pelo menos 0,5 mL/min). A sensibilidade do exame é de 46%, mas sua especificidade chega a 100%. Deve-se lembrar que podem ocorrer complicações significativas com a arteriografia.

A cintilografia com hemácias marcadas com tecnécio pode detectar sangramentos tão baixos como 0,1 mL/min, apresentando maior sensibilidade que a arteriografia, conseguindo fazer diagnóstico de sangramento intermitente (ocorrendo até 24 horas antes), mas não é um bom exame para localizar o sangramento. O exame é particularmente superior à arteriografia se o sangramento ocorrer de forma intermitente, mas infelizmente requer um mínimo de 3 mL de sangue para o exame ser positivo.

A enteroscopia e a cápsula endoscópica podem ser consideradas em pacientes sem diagnóstico após os exames iniciais. A Tabela 6 apresenta os principais exames para identificar as causas de HDB, com suas vantagens e desvantagens.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A ingestão de ferro ou bismuto pode simular melena, e certos alimentos, como beterrabas, podem simular hematoquezia. No entanto, o teste de guaiaco de fezes nesses casos será negativo. Condições que mimetizam melena, hematoquezia ou mesmo hematêmese estão resumidas na Tabela 7.

TRATAMENTO

O foco inicial do tratamento é a ressuscitação dos pacientes, com acessos venosos calibrosos em duas veias periféricas, com o objetivo de manter a pressão sistólica acima de 80 mmHg. Os pacientes devem receber oxigênio suplementar pelo menos até a realização da oximetria; eles também devem ser colocados em monitorização cardíaca.

Os pacientes que necessitam de reposição volêmica devem iniciá-la com cristaloides; em nosso serviço, a solução de escolha é o ringer lactato.

As coagulopatias devem ser corrigidas; assim, em pacientes com INR > 1,5 ou plaquetas < 50.000 céls/μL, deve-se transfundir ou plasma fresco congelado (se INR alterado) ou plaquetas (se plaquetas diminuídas). A transfusão de concentrado de

TABELA 7 Diagnósticos alternativos que mimetizam sangramento gastrointestinal

Melena: ▪ Ingestão de medicações com bismuto ▪ Uso de carvão ativado
Hematêmese: ▪ Sangramento nasofaríngeo ou dental ▪ Ingestão de bebidas ou comida avermelhadas
Hematoquezia: ▪ Sangramento vaginal ▪ Hematúria profusa em mulheres ▪ Ingestão de alimentos ou medicações com corantes vermelhos ou de cor vermelha (beterraba, uvas...)

TABELA 6 Exames para identificar causa de hemorragia digestiva baixa

Exame	Vantagens	Desvantagens
Colonoscopia	Exame de escolha Diagnóstico preciso Sensibilidade > 80% Terapia endoscópica	Necessita de preparo do cólon Procedimento com sedação e seus riscos Precisa de endoscopista experiente
Cintilografia com tecnécio	Alta sensibilidade se sangramento ativo (necessita pelo menos 0,1 mL/minuto) Exame seguro e poucos efeitos adversos Pouco invasivo	Baixa sensibilidade Ruim para localização da lesão Sem possibilidade terapêutica
Angiotomografia	Não invasiva Pode localizar fonte de sangramento	Precisa de sangramento ativo Exposição a radiação Sem possibilidade terapêutica
Angiografia	Sensível (detecta sangramentos de 0,5 mL/minuto) Boa para localizar sangramento Possibilidade terapêutica com embolização	Precisa de sangramento ativo Alto índice de complicações sérias (2-5%) com tromboses ou sangramentos

hemácias é indicada em pacientes com Hb < 7 g/dL. Deve-se lembrar que nos sangramentos agudos os valores do hematócrito podem não representar o *status* verdadeiro do volume sanguíneo, porque leva várias horas para o hematócrito diminuir. Pacientes com sangramento ativo continuado e falha na melhora da perfusão e sinais vitais após a infusão de 2 L de cristaloides devem receber transfusão. O limiar para transfusão sanguínea deve ser individualizado e usualmente é menor nos pacientes idosos. O sangramento é frequentemente associado a coagulopatia de consumo. Desse modo, muitos autores recomendam, se necessário, a realização de transfusões sanguíneas em uma proporção de unidades de plasma, plaquetas e concentrado de hemácias, respectivamente, de 1:1:1 ou 1:1:2.

Deve-se considerar a colocação de uma sonda nasogástrica se a HDB for significativa. A hematoquezia origina-se inesperadamente de fontes gastrointestinais altas em cerca de 10% a 14% dos casos. Os fatores que sugerem uma fonte gastrointestinal alta causando hematoquezia incluem anemia e história prévia de HDA. A aspiração nasogástrica tem baixa sensibilidade e valor preditivo negativo para HDA. Em um estudo, 15% dos pacientes com hematoquezia tinham aspirado nasogástrico negativo, mas tinham uma fonte de sangramento no trato gastrointestinal alto. A sonda nasogástrica é provavelmente benéfica apenas para aqueles com HDB significativa em que se considera intervenção cirúrgica ou endoscópica imediata.

A retossigmoidoscopia flexível pode avaliar possíveis fontes distais de sangramento no cólon e no reto, mas não consegue identificar fontes mais proximais de sangramento. A colonoscopia pode diagnosticar várias fontes de sangramento digestivo baixo, como diverticulose ou angiodisplasia, e pode permitir a ablação de locais de sangramento com vários métodos de hemostasia endoscópica (escleroterapia por injeção, eletrocoagulação, terapia com sonda de aquecimento, bandagem e clipagem). Se a colonoscopia não determinar a origem do sangramento, os especialistas podem considerar a endoscopia digestiva alta para avaliar uma fonte de sangramento gastrointestinal, embora a endoscopia alta possa ser indicada primeiro em determinadas situações. O tempo em que deve ser realizada a endoscopia pode variar conforme diferentes autores. Alguns estudos sugerem que a colonoscopia urgente é segura e precisa dentro de 12 a 24 horas de internação, mas outros relatam que a colonoscopia tardia é apropriada em pacientes estáveis. A preparação da colonoscopia com polietilenoglicol pode ser realizada em hemorragias significativas, mas não graves, para melhorar a visualização colônica.

Pacientes com sangramento contínuo e falha da hemostasia endoscópica podem necessitar cirurgia de emergência. A proporção relatada de pacientes que necessitam de cirurgia varia de 5% a 25%. A Tabela 8 apresenta as indicações cirúrgicas nesses pacientes.

INDICAÇÕES DE INTERNAÇÃO, TERAPIA INTENSIVA E SEGUIMENTO

Pacientes com HDB muitas vezes necessitam de internação hospitalar e encaminhamento precoce a um endoscopista. Aqueles que se apresentam instáveis ou com sangramento ativo podem necessitar de internação na UTI. Variáveis associadas à morbidade incluem instabilidade hemodinâmica, hematoquezia repetida dentro de 4 horas de avaliação, abdome não doloroso, uso de aspirina e mais de duas comorbidades associadas. Pacientes com instabilidade hemodinâmica e sangramento não controlado devem ser encaminhados à UTI. Embora os escores de estratificação de risco tenham sido desenvolvidos para HDA a fim de identificar pacientes em que fosse possível tratamento ambulatorial, não existe um sistema de pontuação confiável para estratificar o risco de pacientes com HDB serem liberados para casa em segurança. Pacientes em que a fonte de sangramento foi localizada, com sinais vitais normais, sem comorbidades significativas, coagulopatias e com menos de 60 anos de idade, ou que não apresentam sangue vermelho vivo ou melena ao exame retal, podem usualmente receber alta para tratamento ambulatorial.

TABELA 8 Indicações de cirurgia em pacientes com hemorragia digestiva baixa

▪ Sangramento contínuo
▪ Falha na hemostasia endoscópica ou angiográfica
▪ Sangramento associado a doença maligna
▪ Sangramento recorrente associado a doença diverticular

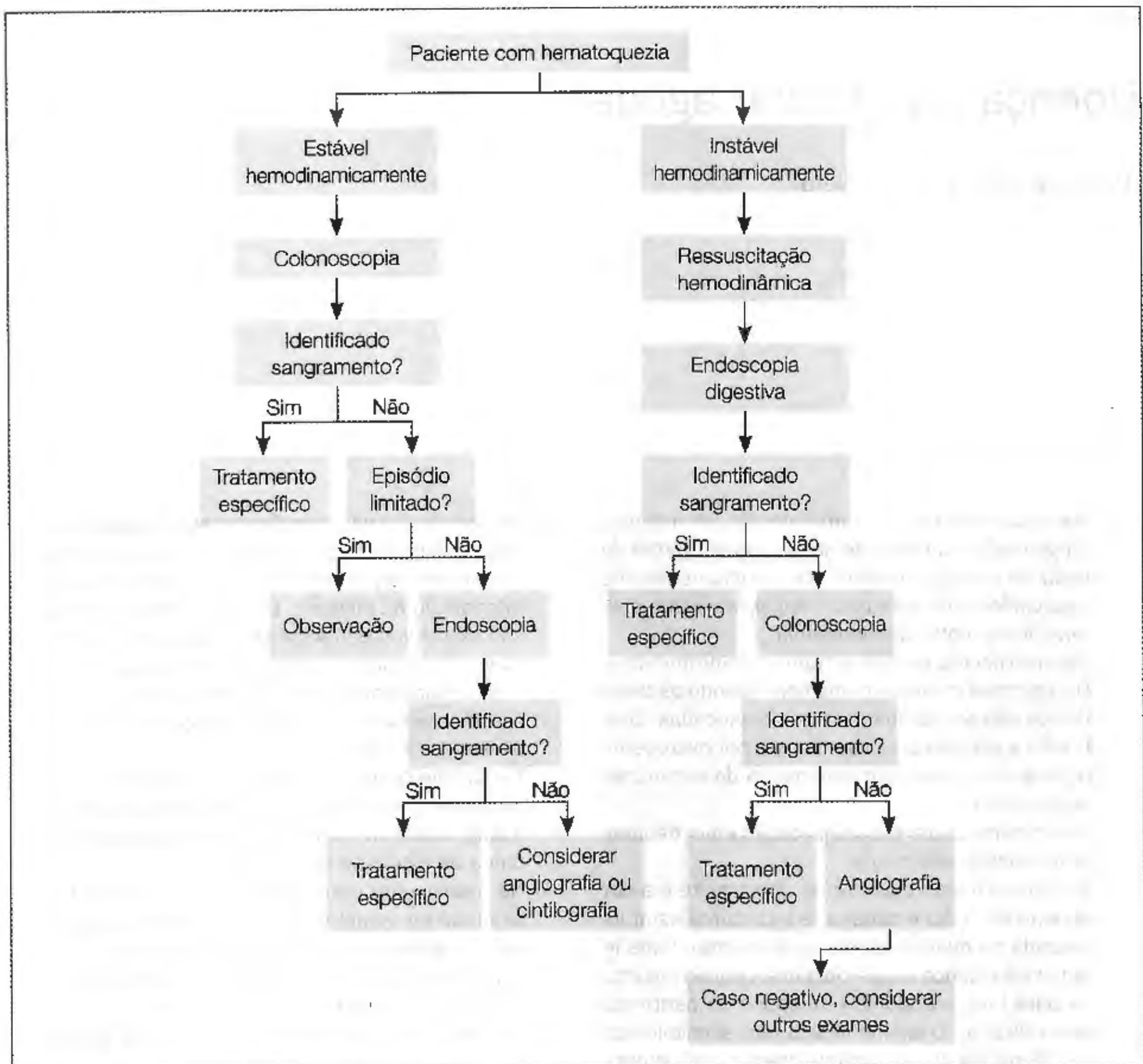


FIGURA 1

LITERATURA RECOMENDADA

1. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. The role of endoscopy in the patient with lower gastrointestinal bleeding. Gastrointest Endosc. 1998;48:685-8.
2. Custalow CB. Lower gastrointestinal bleeding. In: Wolfson AB (ed.). Harwood-Nuss' clinical practice of emergency medicine. 4. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 349-52.
3. Davila RE, Rajan E, Adler DG, Egan J, Hirota WK, Leighton JA, et al. ASGE Guideline: the role of endoscopy in the patient with lower-GI bleeding. Gastrointest Endosc. 2005;62:656.
4. Farrell JJ, Friedman LS. Review article: the management of lower gastrointestinal bleeding. Aliment Pharmacol Ther. 2005;21:1281.
5. Jensen DM. Current management of severe lower gastrointestinal bleeding. Gastrointest Endosc. 1995;41:171-3.
6. Kerlin MP, Tokar JL. In the clinic: Acute gastrointestinal bleeding. Annals of Internal Medicine. 2013;159(3).
7. Lo BM. Lower gastrointestinal bleeding. In: Tintinalli JE (ed.). Tintinalli's emergency medicine. 8. ed. New York: McGraw-Hill; 2016.
8. Meguerdichian DA, Goralnik E. Gastrointestinal bleeding. In: Walls RM (ed.). Rosen's emergency medicine. 9. ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.
9. Savides TJ, Jensen DM. Gastrointestinal bleeding. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. Philadelphia: Elsevier; 2016.
10. Srygley FD, Gerardo CJ, Tran T, Fisher DA. Does this patient have a severe upper gastrointestinal bleed? JAMA. 2012;307:1072.
11. Strate L. Approach to acute gastrointestinal bleeding in adults. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 3 jun. 2018.
12. Zuckerman GR, Prakash C. Acute lower intestinal bleeding: clinical presentation and diagnosis. Gastrointest Endosc. 1998;48:606-16.

81

Doença diverticular aguda

Rodrigo Antonio Brandão Neto

Pontos importantes

- A doença diverticular é uma afecção caracterizada pelo aparecimento de saliências em forma de saco na parede intestinal. Os principais fatores associados são dieta pobre em fibras, idade e alteração na motilidade intestinal.
- Os divertículos são geralmente assintomáticos. Os sintomas costumam aparecer quando os divertículos são obstruídos por fezes ressecadas. Obstrução é seguida por inflamação e por microperfurações, resultando em inflamação de estruturas pericolônicas.
- Diverticulite aguda é a complicação mais frequente da doença diverticular.
- O sintoma mais frequente na diverticulite é a dor abdominal. A dor é constante e costuma estar localizada no quadrante inferior esquerdo. Pode irradiar para flanco esquerdo, dorso, região inguinal ou para todo o abdome (em casos de peritonite generalizada). O exame clínico tem sensibilidade > 65% para o diagnóstico de diverticulite aguda.
- Na diverticulite não complicada, sem massas ou irritação peritoneal, o tratamento pode ser iniciado empiricamente, sem necessidade de exames laboratoriais ou de imagem. Exames complementares são realizados primariamente para excluir outros diagnósticos ou na suspeita de complicações.
- A ultrassonografia costuma ser o exame inicial de escolha, considerando menor custo e sua boa sensibilidade (> 90%).
- Tomografia computadorizada abdominal com triplo contraste é considerada o exame padrão-ouro para o diagnóstico da diverticulite, com avaliação simultânea da extensão da doença.
- Na diverticulite não complicada, o tratamento é baseado em antibioticoterapia e repouso intestinal. O tratamento preconizado para diverticulite complicada depende do estádio da doença, de acordo com a classificação de Hinchey.
- Cirurgia de emergência é indicada em todo paciente com peritonite ou perfuração.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

A doença diverticular é uma afecção caracterizada pelo aparecimento de saliências em forma de saco na parede intestinal.

O termo diverticulose é utilizado para determinar a presença de divertículos colônicos assintomáticos, e o termo doença diverticular é reservado para pacientes que apresentam sintomas secundários à presença dos divertículos.

Os principais fatores associados à doença são dieta pobre em fibras, idade e alteração na motilidade intestinal.

A principal complicação da doença no departamento de emergência é a diverticulite aguda, que ocorre em 10-25% dos casos de doença diverticular, podendo causar complicações como fístula, abscesso, obstrução intestinal e sangramento.

A prevalência da doença é maior em países industrializados, com cerca de 130.000 internações hospitalares ao ano por doença diverticular, com prevalência de 5 a 10% em adultos com menos de 45 anos, e de 50 a 70% em adultos com mais de 80 anos de idade. Os casos em pacientes com menos de 45 anos, que representam cerca de 20% dos diagnósticos, costumam ter retardo no diagnóstico e, por isso, frequentemente têm evolução mais grave. A incidência de doença diverticular é semelhante em homens e mulheres. A doença em 90% dos casos afeta cólon sigmoide e descendente.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

A doença diverticular é associada com o aumento da pressão intracolônica. A estase ou a obstrução em locais com divertículos ou pseudodivertículos leva ao supercrescimento bacteriano e à isquemia local. Os agentes anaeróbios (incluindo bacterioides, *Peptoestreptococcus*, *Clostridium* e *Fusobacterium*) são os microrganismos mais comumente isolados, Gram-negativos aeróbios, como a *Escherichia coli*, e alguns Gram-positivos também encontrados.

O processo que causa inflamação em divertículos é geralmente associado à obstrução por fezes impactadas, com abrasão da mucosa e obstrução da drenagem local. O processo se inicia na ponta do divertículo, com aumento da flora bacteriana local, aumento de secreção mucosa, diminuição do fluxo venoso e isquemia localizada, alterando a capacidade de defesa da mucosa. O processo pode estender-se e levar à formação de abscessos e ao comprometimento vascular, levando à necrose e à perfuração intramural do divertículo. O processo inflamatório pode melhorar espontaneamente ou com tratamento clínico, ou evoluir para uma complicação, com formação de abscesso, perfuração em peritônio livre ou fistulizar para outros órgãos. A diverticulite poderá evoluir para uma forma pseudotumoral, ocasionando obstrução intestinal.

Com as obstruções locais ocorre espessamento da camada muscular e desenvolvimento de divertículos. O espessamento da camada muscular é uma alteração universal, mas tem pouca correlação com a intensidade dos sintomas. Aumento do depósito de elastina, por sua vez, acarreta aumento da tensão muscular da parede intestinal e aumento do risco de desenvolvimento de doença diverticular.

O local mais comumente afetado é o cólon sigmoide.

Existem três principais fatores de risco associados com o aparecimento da doença diverticular, que são idade, dieta e motilidade intestinal. Os fatores genéticos e inervação intestinal também apresentam um papel. As alterações no tecido conectivo como o aumento da reticulação de fibras de colágeno ou expressão alterada de metaloproteinases também podem ser associadas com aumento do risco de doença diverticular.

Estudos prospectivos mostram um efeito protetor da dieta rica em fibras, diminuindo o risco de desenvolvimento de doença diverticular sintomática. O aumento da prevalência da doença também é correlacionado com aumento da ingesta de carnes e baixo consumo de frutas e vegetais. Álcool, tabagismo e vida sedentária também têm associação demonstrada com doença diverticular. Doenças associadas com alterações de tecido conectivo também estão associadas, como a síndrome de Ehler-Danlos.

O uso de medicações como anti-inflamatórios não esteroidais, corticosteroides e opioides está associado com aumento do risco de diverticulite com perfuração. Pacientes imunodeprimidos têm maior risco de desenvolver diverticulite e quadros mais graves. As Tabelas 1 e 2 sumarizam a classificação da doença diverticular.

ACHADOS CLÍNICOS

As manifestações dependem da extensão da doença, e 75% dos pacientes com diverticulose são assintomáticos. A doença diverticular não aguda pode apresentar quadro de dor abdominal inespecífica e obstipação. A doença diverticular ainda pode causar sangramento, que ocorre ocasionalmente associado a diverticulite aguda.

Os pacientes com diverticulite aguda têm idade média de 63 anos, mas cerca de 15-20% dos pacientes com diverticulite aguda no departamento de emergência (DE) têm menos de 45%. Os pacientes apresentam-se com quadro de dor abdominal, em fossa ilíaca esquerda, embora pacientes asiáticos com frequência apresentem sintomas em fossa ilíaca direita. A dor pode ser intermitente ou constante e frequentemente é associada com obstipação ou, em raros casos, com diarreia. Cerca de 50% dos pacientes já apresentaram quadros semelhantes da dor, embora na maioria das vezes com menor intensidade. A dor pode irradiar para dorso, flanco esquerdo, região inguinal ou para todo o abdome (em casos de peritonite generalizada); se o cólon

TABELA 1 Classificação de Hinckley para diverticulite aguda

Estágio 1: abscessos pericólicos e mesentéricos pequenos e localizados
Estágio 2: abscessos maiores, mas confinados a região pélvica
Estágio 3: doença diverticular perfurada, ocorrendo peritonite purulenta
Estágio 4: ruptura de um divertículo inflamado para cavidade peritoneal livre com contaminação fecal da cavidade, implicando alto risco de eventos adversos

TABELA 2 Classificação da doença diverticular aguda da Sociedade Alemã de Gastroenterologia

Classificação	Definição	Achados clínicos e de exames complementares
Classe 0		
0	Diverticulose assintomática	Achados incidenciais de doença diverticular, sem sintomas atribuíveis a doença diverticular
Classe 1		
1	Diverticulite não complicada	Sintomas atribuíveis a diverticulite, marcadores inflamatórios opcionais, exames de imagem típicos
1a	Diverticulite sem reações peridiverticulares	Sintomas típicos de diverticulite, marcadores inflamatórios opcionais, exames de imagem típicos
1b	Diverticulite com reação peridiverticular flegmonosa	Marcadores inflamatórios obrigatórios, achados de diverticulite com reações peridiverticulares
Tipo 2		
2	Diverticulite complicada	Biomarcadores inflamatórios, sinais de formação de abscesso diverticular ou outras complicações
2a	Microabscessos	Microperfurações, abscesso < 1 cm e mínimo gás pericólico
2b	Macroabscesso	Abscesso paracólico ou mesocólico
2c	Perfuração livre	Gás ou fluido livre na cavidade abdominal, peritonite generalizada
2c1	Peritonite purulenta	Pus na cavidade peritoneal
2c2	Peritonite fecal	
Tipo 3		
3	Doença diverticular crônica	Doença diverticular recorrente ou persistente
3a	Doença diverticular crônica não complicada	Sintomas crônicos de doença diverticular, sinais inflamatórios podem ocorrer
3b	Diverticulite recorrente sem complicações	Sinais de inflamação com achados típicos na imagem
3c	Diverticulite recorrente com complicações	Fístulas, estenoses ou tumores conglomerados
Tipo 4		
4	Sangramento diverticular	Sangramento perianal com origem em divertículo

sigmoide for redundante, a dor pode se localizar na região hipogástrica. Hipersensibilidade e presença de defesa abdominal ou descompressão brusca em fossa ilíaca podem ocorrer, mas sua ausência não exclui o diagnóstico. Febre baixa é descrita frequentemente, assim como sintomas de anorexia. Náuseas e vômitos são descritos em 20 a 62% dos casos e ocorrem usualmente por obstrução intestinal.

Os pacientes podem apresentar flutuação abdominal com efeito de massa, que representa um abscesso pélvico associado, e o toque retal ou vaginal pode evidenciar a presença de massa pélvica. Os sons abdominais costumam estar diminuídos.

Sintomas urinários podem ocorrer por inflamação vesical por contato com o sigmoide adjacente, com sintomas como disúria, noctúria e urgência urinária; a presença de fecalúria sugere a presença de fístula colovesical como complicação da diverticulite aguda.

Uma metanálise descreveu recidivas da diverticulite como relativamente raras, ocorrendo em 9 anos em apenas 14% dos pacientes. Os casos de recidiva foram relativamente benignos e não apresentaram maior gravidade do que os casos iniciais de diverticulite aguda.

A Tabela 3 sumariza os principais sintomas em pacientes com diverticulite aguda. Deve-se lembrar que em idosos e em imunossuprimidos os sintomas podem ser atípicos e retardar o diagnóstico, por esse motivo esses dois grupos apresentam maior risco de complicações, como perfuração.

EXAMES COMPLEMENTARES

O diagnóstico da doença diverticular aguda usualmente é clínico.

Em pacientes com apresentação típica de doença diverticular não complicada, sem massas ou irritação peritoneal, o tratamento pode ser iniciado

TABELA 3 Exame físico da diverticulite aguda

Estádio I	Dor em fossa ilíaca esquerda. Pode haver plastrão palpável, com descompressão positiva e localizada
Estádio II	Plastrão maior, dor em região hipogástrica
Estádios III e IV	Dor abdominal difusa, sinais clínicos de peritonite generalizada

empiricamente, sem necessidade de exames laboratoriais ou de imagem.

No caso de suspeita de diverticulite aguda é recomendada a realização de exames laboratoriais e de imagem.

O hemograma completo é recomendado em todos os pacientes com suspeita de diverticulite aguda, e a maioria dos pacientes apresenta leucocitose discreta com contagens de leucócitos entre 10.000 e 12.000 céls./mm^3. Contagens maiores sugerem quadros de maior gravidade, com complicações como abscessos ou perfuração. O exame de urina 1 pode mostrar leucocitúria e hematúria; fecalúria ocorre em fístulas colovesicais.

As provas inflamatórias podem ser úteis em pacientes com suspeita de diverticulite aguda, com a proteína C-reativa (PCR) sendo atualmente o exame laboratorial com a maior capacidade de predizer complicações. A maior parte dos pacientes com diverticulite apresenta PCR > 50 mg/dL e valores acima de 150 mg/dL sugerem complicações como perfuração. Outro exame útil para demonstrar inflamação, mas pouco disponível, é a calprotectina fecal. A dosagem de eletrólitos e função renal é recomendada em pacientes que necessitam de internação hospitalar.

A radiografia simples de abdome é um exame de baixo rendimento diagnóstico, mas pode mostrar pneumoperitônio, pneumorretroperitônio, enfisema de retroperitônio nos casos de perfuração do cólon e sinais de bloqueio de alça de delgado na fossa ilíaca esquerda.

A ultrassonografia (USG) pode ser utilizada como primeiro exame, embora a tomografia computadorizada (TC) seja considerada o exame de escolha para avaliação de pacientes com diverticulite aguda. Durante o exame ultrassonográfico deve-se realizar compressão do ponto considerado mais doloroso pelo paciente. Sinais sugestivos do diagnóstico incluem dor à compressão durante a visualização de um segmento colônico, espessamento hipoecogênico da parede, estreitamento ou obstrução completa da luz, região de hiperecogenicidade envolvendo o processo inflamatório (gordura pericólica e/ou omento), diminuição da motilidade intestinal, hipertrofia da musculatura lisa, aparência de "alvo" no colo transverso, abscesso e sinais de compressão do ureter (hidronefrose unilateral). Pode haver presença de abscesso localizado e/ou pélvico. O exame tem utilidade no seguimento, boa sensibilidade e bom valor preditivo positivo (90% e 96%, respectivamente) e alguns autores usam a TC apenas quando existe dúvida diagnóstica ou suspeita de complicações, mas a maior parte da literatura a considera o exame de escolha.

A TC é considerada o exame padrão-ouro para o diagnóstico de diverticulite aguda, com sensibilidade superior a 95% e especificidade maior do que 90%, com valor preditivo próximo a 100%. Desvantagens do exame são aumento de custos, exposição à radiação e aumento do tempo de permanência do paciente no serviço de emergência. O exame deve ser realizado com contraste oral e endovenoso para aumentar sua *performance*. Os principais achados tomográficos incluem espessamento da parede colônica > 4 mm e inflamação da gordura pericólica (diverticulite); presença de contraste na vagina e contraste e/ou ar na bexiga ou cavidade abdominal (fístula); presença de massa com sinais inflamatórios ao redor, que pode conter gás (abscesso); íleo paralítico, alterações inflamatórias difusas, líquido livre na cavidade e extravasamento de contraste (peritonite); distensão de cólon e eventualmente de delgado (obstrução colônica); compressão do ureter; trombose séptica da veia porta. O exame pode ainda ser utilizado para drenagem dirigida de abscessos diverticulares.

Os exames com enema contrastado com bário não são mais recomendados para o manejo da diverticulite aguda, e também a ressonância magnética não é recomendada para avaliação diagnóstica. A colonoscopia na fase aguda não é recomendada e é potencialmente deletéria; após 4-8 semanas pode ser realizada para identificação de possível carcinoma colorretal. Os principais exames diagnósticos em pacientes com doença diverticular aguda são sumarizados na Tabela 4.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial da diverticulite aguda é extenso, e o diagnóstico clínico pode ser impreciso de 35 a 65% dos casos. A apendicite aguda é o principal diagnóstico diferencial. Outros diferenciais

TABELA 4 Exames complementares na doença diverticular aguda

TC de abdome (padrão-ouro)	Sensibilidade de 95%, com especificidade > 75%. Indicada na diverticulite complicada como por abscesso ou fístula, falta de resposta ao tratamento clínico e em pacientes imunodeprimidos e idosos Achados: espessamento da parede colônica > 4 mm e inflamação da gordura pericólica; presença de contraste na vagina e contraste e/ou ar na bexiga ou cavidade abdominal (fístula); presença de massa com sinais inflamatórios ao redor, que pode conter gás (abscesso); íleo paralítico, alterações inflamatórias difusas, líquido livre na cavidade e extravasamento de contraste (peritonite); distensão de cólon (obstrução colônica); compressão do ureter; trombose séptica da veia porta
USG de abdome	Boa sensibilidade e acurácia próxima a 90%, associada com custos menores e menor tempo de internação que a TC na diverticulite não complicada, sendo exame inicial de imagem de escolha Achados: dor à compressão de segmento colônico, espessamento hipoecogênico da parede, estreitamento ou obstrução completa da luz, região de hiperecogenicidade envolvendo o processo inflamatório (gordura pericólica e/ou omento), diminuição da motilidade intestinal, hipertrofia da musculatura lisa, abscessos e sinais de compressão do ureter
Radiografia de abdome	Pode mostrar pneumoperitôneo ou gás em fossa ilíaca esquerda
Hemograma	Leucocitose discreta > 10.000 a 12.000 céls./mm³, casos complicados podem ter leucocitoses maiores
Proteína C-reativa (PCR)	Melhor exame laboratorial para determinar risco de complicações. A maior parte dos pacientes com diverticulite apresenta PCR > 50 mg/dL e valores acima de 150 mg/dL sugerem complicações como perfuração
Urina	Costuma cursar com alterações inespecíficas como leucocitúria e hematúria. Presença de fecalúria sugere fístula colovesical

TC: tomografia computadorizada; USG: ultrassonografia.

frequentes incluem doença inflamatória intestinal, colites, isquemia colônica, carcinoma colorretal e condições ginecológicas, como doença inflamatória pélvica, cistos ovarianos e torção de ovário. A Tabela 5 sumariza os principais diagnósticos diferenciais da diverticulite aguda.

TRATAMENTO

Os pacientes com diverticulose assintomática têm indicação apenas de medidas preventivas, como dieta rica em fibras e pobre em carnes e atividade física regular. Manutenção do peso ideal e evitar o tabagismo também são recomendados.

Os pacientes com diverticulite não complicada têm como tratamento padrão o repouso intestinal e o uso de antibióticos. Estudos recentes têm questionado a eficácia da utilização de antibióticos nesses pacientes, mas, apesar de o benefício ser mínimo em relação à melhora dos sintomas, o risco de recorrência diminui. Os pacientes em uso de anti-inflamatórios não esteroidais, corticosteroides, paracetamol, imunossupressores, opioides ou com insuficiência renal aguda têm maior risco de complicações e devem necessariamente ser tratados com antibióticos. O tempo de tratamento indicado é de 7 dias, mas um estudo recente sugere que o benefício é similar com o uso por apenas 4 dias; entre as opções pode-se utilizar metronidazol combinado a ciprofloxacina ou amoxacilina com clavulonato. Em pacientes jovens e imunocompetentes a internação hospitalar é desnecessária. São consideradas indicações de internação hospitalar:

- Pacientes com complicação no exame de imagem.
- Sepse.
- Microperfuração.
- Imunossupressão.
- Febre > 39ºC.
- Leucocitose significativa.
- Idade avançada.

TABELA 5 Diagnóstico diferencial da diverticulite aguda

▪ Obstrução intestinal por câncer de cólon	▪ Nefrolitíase
▪ Doença de Crohn	▪ Pielonefrite
▪ Colite ulcerativa	▪ Hérnia inguinal
▪ Apendicite aguda	▪ Gravidez ectópica
▪ Colite isquêmica	▪ Doenças ovarianas
▪ Doença inflamatória pélvica	

- Comorbidades significativas.
- Incapacidade de ingestão oral.
- Falha no tratamento ambulatorial.

A Tabela 6 sumariza o uso dos principais antibióticos na diverticulite aguda.

Pacientes com comorbidades significativas, inabilidade para ingesta oral, suporte social deficiente ou impossibilidade de seguimento ambulatorial têm internação recomendada para antibioticoterapia endovenosa.

Os pacientes devem receber antiespasmódicos e analgésicos como a hiosciamina ou dipirona se apresentarem dor.

Em pacientes sem melhora clínica após 2 dias de tratamento, recomenda-se a internação hospitalar e uso de antibióticos endovenosos; as opções incluem metronidazol associado a quinolona endovenosa ou a cefalosporina de terceira geração como a ceftriaxona. A Tabela 7 sumariza os principais antibióticos de uso endovenoso no tratamento da diverticulite aguda.

Os pacientes com suspeita de peritonite ou de perfuração de divertículo têm indicação de internação hospitalar e devem ser avaliados quanto à necessidade de cirurgia de emergência. Os pacientes com doença complicada têm o tratamento dependente do estádio da doença:

TABELA 6 Antibioticoterapia oral na diverticulite não complicada

SMZ-TMP 800/160 mg 12/12 h + metronidazol 500 mg 6/6 h
Ciprofloxacino 500 mg 12/12 h + metronidazol 500 mg 6/6 h
Amoxicilina com clavulanato 875 mg 12/12 h
Recomendação usual de tratamento por 7-10 dias. Estudo recente mostrou eficácia semelhante com tratamento por 4 dias.
SMZ-TMP: sulfametoxazol + trimetoprima.

TABELA 7 Antibioticoterapia na diverticulite aguda

Leve a moderada: ■ Ticarcilina-clavulanato 3,1 g EV 6/6 h OU ■ Ciprofloxacino 400 mg EV 12/12 h + metronidazol 1 g EV 12/12 h
Grave: ■ Ampicilina 2 g EV 6/6 h + metronidazol 500 mg EV 6/6 h + (gentamicina 7 mg/kg 24/24 h OU ciprofloxacino 400 mg EV 12/12 h) OU ■ Imipenem 500 mg EV 6/6 h

1. Estádio I:
   - Paciente deverá ser internado e mantido em jejum, com hidratação e antibioticoterapia para cobrir bactérias Gram-negativas e anaeróbias.
   - Deverá ser internado por 48h a 72 h com reavaliação frequente e, em caso de piora clínica, considerar indicação cirúrgica. Abscessos < 3-4 cm não costumam necessitar de intervenção cirúrgica.
   - Após 24 h, se o paciente estiver bem, pode ser reiniciada dieta pobre em resíduos.
   - Não está indicada a passagem de sonda nasogástrica, a não ser que exista obstrução intestinal e o paciente esteja vomitando.
2. Estádio II:
   - Nos casos em que há abscesso localizado na região retroperitoneal ou pélvica, a TC pode orientar a drenagem percutânea. Se for bem-sucedida, o paciente pode permanecer em tratamento clínico como no estádio I.
   - O tratamento cirúrgico será feito após resolução do quadro infeccioso. Quando não for possível a drenagem percutânea ou se o paciente não melhorar clinicamente com ela, a cirurgia estará indicada.
   - Abscessos < 3-4 cm podem ter abordagem conservadora, mas os pacientes devem ser mantidos em jejum pela possibilidade de intervenção cirúrgica. Abscessos > 4 cm podem ser tratados por drenagem guiada por USG ou TC.
   - A cirurgia preconizada é a ressecção do segmento colônico comprometido e a drenagem do abscesso. Em casos selecionados poderá ser feita anastomose primária com preparo intraoperatório do cólon com ou sem colostomia de proteção, dependendo do quadro clínico do paciente e da experiência do cirurgião.
   - Pacientes com peritonite generalizada devem ser submetidos a laparoscopia diagnóstica.
3. Estádios III e IV:
   - Após a compensação clínica, o paciente é submetido a laparotomia com ressecção do cólon comprometido, colostomia proximal e sepultamento do coto distal (Hart-

man) ou exteriorização do coto distal do cólon (fístula mucosa). O procedimento de Hartman é escolha na peritonite purulenta.

- Em pacientes com > 2 episódios de diverticulite aguda pode ser considerada ressecção eletiva do cólon. Cinco a dez por cento dos pacientes apresentam complicações da ressecção cirúrgica eletiva.

INDICAÇÕES DE INTERNAÇÃO, TERAPIA INTENSIVA E SEGUIMENTO

Pacientes jovens, imunocompetentes e sem doença complicada podem ser tratados ambulatorialmente, os outros têm indicação de internação hospitalar.

Raramente é necessária internação em UTI, exceto em pacientes com peritonite generalizada.

Todos os pacientes irão necessitar de seguimento ambulatorial.

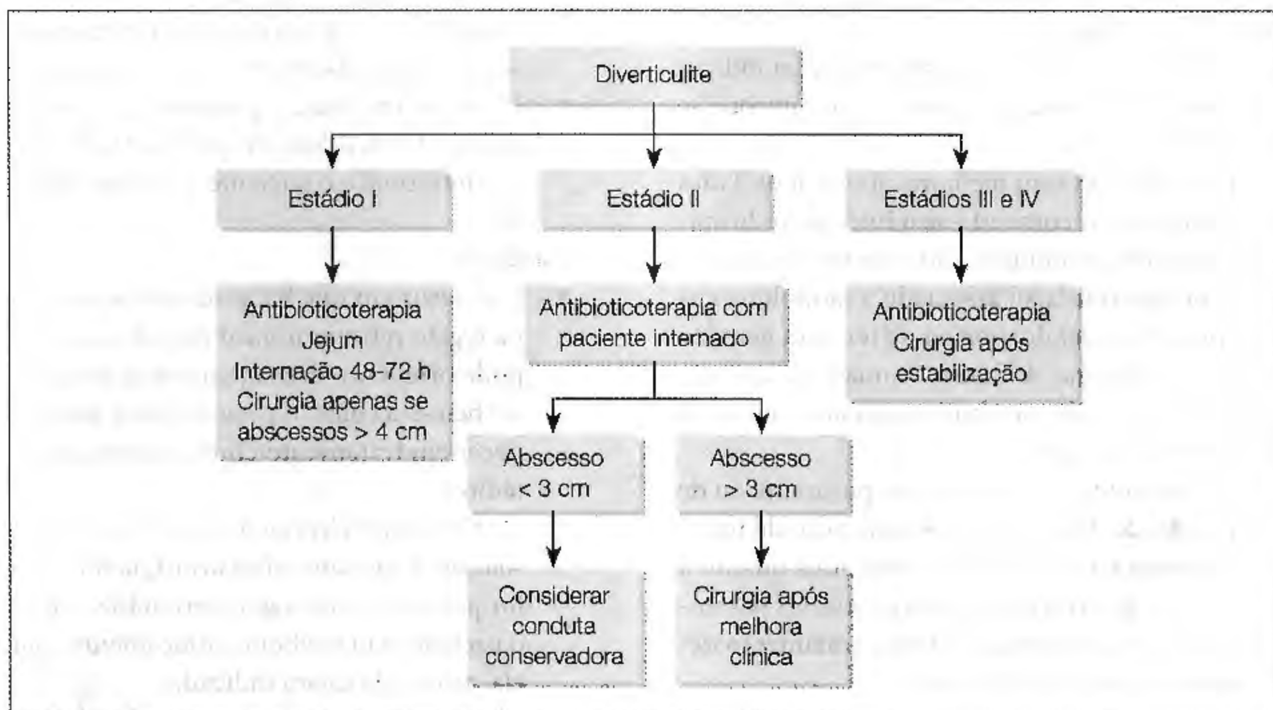


FIGURA 1 Manejo da doença diverticular.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Andeweg CS, et al. Guidalines of diagnostics and treatment of acute left-sided colonic diverticulitis. Dig Surg. 2012;30:278-92.
2. Buhket TP, Stollmann N. Diverticular disease of the cólon. In: Sleisenger and Fordtrans gastrointestinal and liver disease. 2016.
3. Cuomo R, et al. Italian consensus conference for colonic diverticulosis and diverticular disease. European Gastroenterolol J. 2014;2(5):413-42.
4. Jacobs DO. Diverticulitis. N Eng J Med. 2007;357:2057-66.
5. Kruis W, et al. Diverticular disease: Guidelines of the German Society of Gastroenterology. Digestion. 2014:90-127.
6. Morris AM, et al. Sigmoid diverticulitis: a systematic review. JAMA. 2014;311(3):287-97.
7. O'Leary P, et al. International, expert-based, consensus statement regarding the management of acute diverticulitis. JAMA Surg. 2015.
8. Pemberton JH, Clinical manifestation and diagnosis of acute diverticulitis in adults. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 4 jun. 2018.
9. Pemberton JH. Acute colonic diverticulitis: Medical management. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 4 jun. 2018.
10. Pemberton JH. Acute colonic diverticulitis: Surgical treatment. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 4 jun. 2018.
11. Pfuzger RH, Kruis W. Management of diverticular disease. Nat Review Gastoenterol Hepatol. 2015;12(69):629-38.
12. Strate LL, et al. American Gastroenterological Association Institute technical review on the management of acute diverticulitis. Gastroenterology. 2015:1-27.
13. Tursi A. New medical strategies for the management of acute diverticulitis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2015;10:1-12.
14. Vennix S, et al. Systematic review of evidence and consensus on diverticulitis: an analysis of national an international guidelines. Research Comittee of the European Society of Coloproctology. Colorectal Dis. 2014;16(11):866-78.

82

Pancreatite aguda

Maira Andrade Nacimbem Marzinotto
Júlio César Garcia de Alencar
Rodrigo Antonio Brandão Neto

Pontos importantes

- Pancreatite aguda é uma doença inflamatória aguda do pâncreas, secundária à autodigestão da glândula.
- O espectro de apresentações varia desde casos leves até casos graves, com disfunção de múltiplos órgãos e alta taxa de mortalidade.
- Entre as principais causas da doença estão a litíase biliar e o álcool.
- As principais complicações da pancreatite aguda incluem necrose pancreática e peripancreática e pseudocistos.
- O tratamento da doença é de suporte e visa evitar complicações.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

O pâncreas é um órgão com funções endócrinas e exócrinas. Aproximadamente 80% da massa de suas células está envolvida com as funções exócrinas, enquanto os 20% restantes estão envolvidos com a função endócrina. As enzimas pancreáticas são produzidas nas células acinares e armazenadas, de forma inativa, em vesículas chamadas zimogênios. Em seguida, essas enzimas são liberadas através das células ductais para o canal pancreático, de onde são secretadas para o intestino delgado para iniciar o processo de digestão. O pâncreas secreta cerca de 1.500 a 3.000 mL de solução salina, isotônica e alcalina (pH de 8,0). É nesse líquido, chamado de suco pancreático, que as enzimas pancreáticas se encontram; tais enzimas, quando ativadas, podem causar um processo inflamatório, ao qual se dá o nome de pancreatite.

A pancreatite aguda (PA) é definida como uma inflamação aguda com ou sem envolvimento de tecidos peripancreáticos e/ou de órgãos a distância; ela é decorrente da ativação precoce de enzimas ainda dentro da glândula, tendo sua evolução marcada por duas fases distintas: precoce (primeira semana) e tardia (semanas a meses). Na fase precoce, a cascata de citocinas é ativada, dando início à síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), a qual poderá evoluir para falência orgânica seguida de disfunção de múltiplos órgãos. Já na fase tardia, ocorre persistência da inflamação sistêmica ou surgimento de complicações locais.

Nos Estados Unidos, a incidência de PA varia de 5-30 casos/100.000 habitantes. Os dados brasileiros evidenciam uma incidência de 20 casos/100.000 habitantes, com taxa de mortalidade global de 5,19%, inalterada nos últimos anos. Quando estratificada pela gravidade, observamos índices de mortalidade que podem chegar a 30% em casos graves, que apresentam necrose infectada.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

As principais causas envolvidas na patogênese da PA incluem cálculos biliares e consumo de álcool, que correspondem a aproximadamente 80% dos casos. Alguns fatores associados, como tabagismo e diabetes melito, também aumentam o risco do aparecimento de PA, embora esse risco pareça ser maior nas pancreatites não biliares. Os cálculos biliares são mais comuns em mulheres e a incidência aumenta com a idade, com risco particularmente elevado em pacientes com mais de 75 anos. Os pacientes com pancreatite biliar podem apresentar

recorrência dos episódios inflamatórios caso não seja realizada a abordagem cirúrgica. Cálculos menores que 5 mm também estão associados a maior risco, assim como microlitíase, pois podem causar obstrução do ducto pancreático no nível da ampola hepatopancreática ou de Vater. A pancreatite ocorre quando o cálculo passa pelo ducto biliar comum e fica preso no esfíncter de Oddi, interrompendo o fluxo pancreático. Com essa obstrução continuada da passagem do fluxo, ocorre a ativação das enzimas, causando um severo processo inflamatório pancreático.

Outra etiologia importante de PA é a hipertrigliceridemia, responsável por 1 a 4% dos casos de PA. A maioria dos casos ocorre com níveis de triglicérides maiores que 1.000 a 2.000 mg/dL. Sua patogênese envolve a hidrólise dos triglicerídeos pela lipase em ácidos graxos livres, com formação de radicais superóxidos que causam lesão pancreática. Para evitar a recorrência dos ataques, são necessárias dieta e medicação hipolipemiantes, principalmente fibratos, com o objetivo de manter os níveis de triglicerídeos menores que 500 mg/dL. Outra medida que tem eficácia em diminuir rapidamente os níveis de triglicerídeos é a plasmaférese.

A hipercalcemia é uma causa rara de PA; qualquer etiologia de hipercalcemia pode ser associada com pancreatite. A PA autoimune acomete principalmente homens idosos e a apresentação clínica pode ser dramática e similar àquela de pacientes com neoplasia pancreática. Uma característica da PA autoimune é a resposta dramática ao uso de glicocorticoides. Outra causa imune de pancreatite aguda são as vasculites.

A etiologia medicamentosa é questionada por alguns autores na literatura devido à dificuldade de se estabelecer relação de causalidade e porque a maioria dos pacientes está em uso de múltiplas medicações. Entre as causas medicamentosas, as drogas mais comumente envolvidas são imunossupressores (azatioprina, 6-mercaptopurina, L-asparaginase), antirretrovirais (didanosina, pentamidina), diuréticos (tiazídicos, furosemida), medicações neuropsiquiátricas (ácido valproico) e agonistas de GLP-1 (liraglutida, exenatide).

Agentes infecciosos também podem causar PA, incluindo vírus como os da caxumba, rubéola, Coxsackie, Epstein-Barr, das hepatites e citomegalovírus, entre outros. Agentes parasitas como ascaridíase e *Clonorchis sinensis* também são descritos como causa. As bactérias são uma etiologia menos comum, mas *Mycoplasma* e *Campylobacter jejuni*, *Legionella* e *Mycobacterium tuberculosis* foram descritos como causa de PA.

Na Tabela 1, estão resumidas as principais causas de PA.

ACHADOS CLÍNICOS

Dor abdominal é a queixa principal e faz parte dos critérios diagnósticos. A dor geralmente é em abdome superior, de forte intensidade, e pode irradiar para ambos os hipocôndrios e para o dorso, fazendo com que os pacientes tenham dificuldade em encontrar uma posição confortável. Pode ser desencadeada pela cólica biliar ou em um a três dias após libação alcoólica. É incomum que a PA ocorra sem dor abdominal (apenas 5% dos casos). Náuseas e vômitos acompanham a dor abdominal em 90% das vezes.

O exame físico é variável e de acordo com a gravidade do quadro:

- Pancreatite aguda leve: desconforto abdominal à palpação ou plastrão palpável, porém sem sinais de distensão abdominal ou instabilidade hemodinâmica.
- Pancreatite aguda grave: abdome doloroso e distendido, com sinais de irritação peritoneal, podendo apresentar íleo adinâmico, respiração superficial por irritação do nervo frênico, sinais de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) e alteração do nível de consciência (encefalopatia pancreática).
- Sinais de Grey-Turner (equimose nos flancos) e Cullen (equimose periumbilical) refletem hemorragia intra-abdominal, ocorrendo em 1 a 3% dos casos, e estão associados a pior prognóstico.

EXAMES COMPLEMENTARES

Segundo a classificação mais recente, o diagnóstico de pancreatite aguda se faz preenchendo dois de três critérios:

1. Dor abdominal em porção superior do abdome.
2. Aumento de enzimas pancreáticas séricas (> 3 vezes o limite superior da normalidade).
3. Exame de imagem evidenciando alterações sugestivas de pancreatite aguda.

A dosagem da amilase sérica é o exame mais utilizado para o diagnóstico de PA, com sensibilidade variando de 90 a 100%. Uma causa espúria de aumento da amilase sérica é a macroamilasemia,

TABELA 1 Causas de pancreatite aguda (PA)

Causa	Comentário
Pancreatite biliar	Causa mais comum. Pode ser ocasionada por microlitíase
Álcool	Principalmente etilistas severos com pelo menos 5 a 10 anos de consumo
Hipertrigliceridemia	Quase que exclusivamente em pacientes com triglicérides acima de 1.000 mg/dL. A hipercolesterolemia isolada não é causa de PA
Medicações	Reações idiossincráticas, principalmente associadas a medicações antirretrovirais e imunossupressores, como a azatioprina. São raras
Pós-CPRE	Risco de ocorrer diminui com a experiência do radiologista. Ocorre principalmente em caso de disfunção de esfíncter de Oddi. As manifestações clínicas ocorrem em até 24 horas após o procedimento
Hipercalcemia	Pode ocorrer por qualquer etiologia, mas particularmente associada ao hiperparatireoidismo
Genética	Relacionada a alguns genes como SPINK 1 ou CTFR, associados com maior risco; em geral, existem outros fatores associados
Infecções	Vírus: Coxsackie, caxumba, varicela, citomegalovírus, HIV Bactérias: *Mycoplasma*, *Legionella*, *Leptospira* Parasitas: *Toxoplasma*, *Cryptosporidium*, *Ascaris* Fungos: *Aspergillus*
Idiopática	15 a 20% dos casos
Trauma	Causa rara, mas qualquer contusão pancreática deve ser considerada de risco
Pancreatite autoimune	Associada a outras doenças autoimunes, apresenta alterações anatômicas características, como anormalidades ductais e realce específico com contraste
Pancreatite tropical	Causa rara, principalmente na Ásia e em partes da África; provavelmente etiologia infecciosa
Vasculite	Forma de manifestação de vasculites sistêmicas extremamente rara
Pancreatite isquêmica	Após hipoperfusão ou cirurgias com *bypass*, que causam isquemia
Pâncreas *divisum*	Causa controversa
Câncer de pâncreas	Pode ter PA associada
Lesões císticas pancreáticas	Maior risco se envolvimento de ducto principal
Fibrose cística	Rara, causa de pancreatite crônica
Úlcera péptica penetrante	Causa rara, ocorre por espessamento das paredes duodenais

CPRE: colangiopancreatografia endoscópica retrógrada.

em que aparecem grandes partículas de amilase sem atividade biológica, que levam a mensurações falsamente altas da amilase sérica. Nesses casos, a dosagem da amilase urinária pode ajudar a descartar a situação. Em pacientes com PA secundária à hipertrigliceridemia e a álcool, a amilase pode ser normal, principalmente se coletada nas primeiras 24 horas do aparecimento dos sintomas.

A lipase apresenta performance diagnóstica semelhante à da amilase para PA. A amilase é a primeira a se elevar, porém a lipase é a enzima mais específica para doenças pancreáticas. A lipase também apresenta maior sensibilidade na PA alcoólica e em pacientes com mais de 24 horas de sintomas. A combinação da dosagem de amilase e de lipase tem acurácia ligeiramente superior a cada uma delas isolada.

O aumento da alanina aminotransferase (ALT ou TGP) maior que três vezes o limite superior da normalidade ou maior que 150 u/L tem valor preditivo positivo de 95% para diagnosticar a PA biliar.

A dosagem de triglicérides é importante para determinar a etiologia da PA, sendo que níveis de triglicérides séricos acima de 1.000 mg/dL são geralmente necessários para serem considerados causa de PA.

Para avaliação de gravidade, a dosagem de proteína C-reativa pode ser elucidadora, já que níveis acima de 150 mg/dL após 48 horas sugerem doença mais grave. Além disso, para melhor avaliação de prognóstico, devem-se observar os níveis de hematócrito e as alterações na dosagem de ureia, que podem indicar maior gravidade do quadro.

A função renal deve ser determinada em todos os pacientes com pancreatite aguda. Um estudo demonstrou que valores de creatinina superiores a 1,8 mg/dL após hidratação adequada apresentam correlação com desenvolvimento de necrose pancreática.

A hemoconcentração mostrou-se, em diferentes estudos, um marcador precoce de pancreatite necro-hemorrágica. Leucocitose pode ocorrer na PA, mas níveis maiores que 20.000 céls/mm^3 podem identificar infecções associadas.

O cálcio é outro marcador de gravidade da pancreatite e deve ser solicitado de rotina. Tanto a hipocalcemia como a hipercalcemia podem ser causas de PA, embora a hipocalcemia seja mais frequentemente uma consequência que uma causa.

Outros marcadores estão sendo estudados, como a IL-6, que demonstrou utilidade como marcador precoce de PA, e a IL-1, que parece ser um bom biomarcador para necrose estéril.

Como o tempo ideal para avaliação das complicações da PA é de pelo menos 72 horas após a apresentação e o contraste pode ser potencialmente danoso, a ultrassonografia permanece como exame de imagem inicial; porém, se existe dúvida diagnóstica, suspeita de necrose ou deterioração clínica, a tomografia computadorizada (TC) passa a ser mandatória.

A ultrassonografia de abdome deve ser realizada em todos os pacientes com PA. O exame pode detectar inflamação pancreática e apresenta alta sensibilidade para cálculos biliares, 95%, além de sensibilidade de 60% para cálculos de colédoco.

A TC de abdome com contraste é necessária quando há dúvida no diagnóstico ou quando é necessária a realização de diagnósticos diferenciais. Quando o paciente tem uma pancreatite grave ou suspeita de complicações locais, o exame deve ser realizado preferencialmente entre 3-6 dias da admissão, para melhor sensibilidade. As diretrizes americanas consideram que o exame deve ser realizado se houver dúvida diagnóstica ou em paciente que apresentar deterioração ou não apresentar melhora clínica após uma semana de tratamento.

O ultrassom endoscópico é excelente para avaliar coledocolitíase associada, com sensibilidade de 90% e especificidade próxima a 100%. Pode ainda ajudar a distinguir pseudocistos pancreáticos de outras lesões císticas no pâncreas.

A ressonância magnética com reforço de secretina é uma modalidade nova, que pode ser útil na suspeita de alterações anatômicas das vias biliares e na suspeita de alterações crônicas de pancreatite. Como a secretina aumenta a secreção pancreática, deve-se tomar cuidado com seu uso na fase hiperaguda da pancreatite.

A colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPRE) não é indicada de rotina na PA biliar, sendo limitada apenas àqueles pacientes com suspeita de obstrução de colédoco. Pacientes com PA e colangite concomitante devem realizar CPRE dentro de 24 horas da admissão hospitalar, segundo as recomendações das diretrizes de manejo de PA.

Na avaliação de complicações da PA, a TC com contraste pode verificar áreas de coleções peripancreáticas, e inicialmente esses achados devem ser considerados como áreas de necrose gordurosa até prova em contrário. Os processos de necrose pancreática podem desenvolver infecção em 30 a 70% dos casos. A mortalidade do paciente com necrose estéril é de cerca de 10%, mas no caso de abscesso pancreático ou necrose infectada, a mortalidade ultrapassa 20%. A diferenciação entre as duas situações é difícil, pois a apresentação clínica é semelhante. Febre e leucocitose podem ocorrer na necrose estéril; já a presença de gás no tecido sugere infecção. Caso permaneça dúvida, é recomendado realizar punção aspirativa com agulha fina guiada por TC com coloração de Gram e cultura.

CLASSIFICAÇÃO

A classificação das pancreatites agudas envolve critérios clínicos e de imagem (TC ou ressonância de abdome). O último consenso de Atlanta revisado (2012) classifica as pancreatites quanto a sua forma clínica, sua gravidade e suas complicações.

1. Forma clínica:
   - Pancreatite aguda edematosa: a maioria dos pacientes apresenta essa forma clínica, caracterizada por edema focal ou difuso do pâncreas. Pode haver acúmulo de líquido peripancreático.
   - Pancreatite aguda necrotizante: acomete 5-10% dos pacientes, podendo ocorrer necrose do parênquima pancreático ou do tecido peripancreático. Após 7-10 dias da necrose, há maior risco de infecção sobreposta.
2. Complicações:
   - Locais: são suspeitadas quando há persistência de dor abdominal ou de sinais inflamatórios. Compreendem coleções líquidas

peripancreáticas, pseudocistos pancreáticos, coleção necrótica aguda e necrose encapsulada (*walled-off necrosis*).
- Sistêmicas: são complicações de doenças preexistentes precipitadas pela pancreatite ou pelo surgimento de falência orgânica secundária à inflamação (p. ex., insuficiência renal).

3. Gravidade:
   - Pancreatite aguda leve: caracterizada pela ausência de disfunção orgânica e de complicações (locais e sistêmicas). Tem baixa morbimortalidade.
   - Pancreatite aguda moderadamente grave: caracterizada pela presença de disfunção orgânica transitória (até 48 horas da admissão) associada ou não a complicações locais.
   - Pancreatite aguda grave: presença de 1) disfunção orgânica (choque, insuficiência renal com creatinina > 2,0 mg/dL após bidratação adequada, insuficiência respiratória com PO_2 < 60 mmHg ou sangramento do trato gastrointestinal > 500 mL/24 h), persistente (> 48 horas), geralmente associada a complicações locais (pseudocisto, necrose ou abscesso); 2) complicações sistêmicas como coagulação intravascular disseminada, acidose metabólica severa ou hipocalcemia significativa (Ca < 7,5 mg/dL); ou 3) pelo menos três dos critérios de Ranson. A mortalidade nesses pacientes pode chegar a 50%, especialmente se a disfunção orgânica surgir precocemente ou se houver infecção do tecido necrótico (Figura 1).



FIGURA 1 Necrose encapsulada infectada, com presença de bolhas de gás em topografia pancreática, sugerindo infecção bacteriana (seta branca).

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

Os diagnósticos diferenciais incluem todas as causas de dor em abdome superior, associadas ou não a um quadro inflamatório como dispepsia, colelitíase, colecistite, doença ulcerosa péptica, diverticulite de cólon transverso e até síndrome coronariana aguda (que pode se manifestar como epigastralgia).

Também podem entrar nos diferenciais todas as causas de abdome agudo obstrutivo, caso o paciente com pancreatite aguda apresente íleo metabólico. Por fim, são ainda diagnósticos diferenciais os quadros de abdome agudo vascular.

AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA

Existem diversos critérios clínicos validados para predizer a gravidade da pancreatite aguda, desde os critérios de Ranson descritos em 1974 até os critérios de Marshall, BISAP, SOFA, APACHE-II (avaliação de pacientes críticos, que foi extrapolada para pacientes com pancreatite aguda). A escolha entre eles é individual de cada serviço.

Os critérios tomográficos podem ajudar na estratificação de complicações locais. Pacientes com necrose ou com necrose infectada têm pior prognóstico.

Na escala de Ranson, uma pontuação inferior a 3 pontos é associada a mortalidade inferior a 1%; em pacientes com 3-4 pontos, a mortalidade é de aproximadamente 15%; em pacientes com pontuação acima de 6, a mortalidade se aproxima de 100% (Tabela 2).

O APACHE-II, por utilizar critérios obtidos na admissão hospitalar, costuma ser o mais utilizado dos critérios de avaliação prognóstica na PA. Mensura 12 parâmetros fisiológicos e inclui pontos adicionais para idade e condições médicas subjacentes. Os parâmetros utilizados incluem temperatura retal,

TABELA 2 Escore de Ranson

Na admissão	Nas primeiras 48 horas
Idade > 55 anos	Queda do hematócrito > 10%
Leucometria > 16.000/mm³	Cálcio sérico < 8 mg/dL
Glicose > 200 mg/dL	PaO_2 < 60 mmHg
DHL > 350 UI/L	Déficit de bases > 4 mEq/L
TGO > 250 UI/dL	Sequestro volêmico > 6 L
	Aumento de ureia > 50 mg/dL

DHL: desidrogenase lática; TGO: transaminase glutâmico oxalacética.

pressão arterial, frequência cardíaca, frequência respiratória, FiO_2, pH arterial, sódio sérico, potássio sérico, creatinina, hematócrito e leucócitos. Pode ser medido diariamente, o que permite demonstrar a evolução da doença. Pontuação igual ou maior que 8 pontos prevê mortalidade acima de 10%.

Pacientes que apresentem critérios diagnósticos para síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) têm maior mortalidade e, caso a SIRS persista após 48 horas, a taxa de mortalidade pode ultrapassar 25%.

Os critérios BISAP foram recentemente comparados ao APACHE-II e apresentaram respostas semelhantes. As seguintes variáveis fazem parte do BISAP:

- Ureia > 30 mg/dL.
- Confusão mental ou rebaixamento do nível de consciência.
- SIRS.
- Idade > 60 anos.
- Presença de derrame pleural.

A taxa de mortalidade em pacientes com nenhum critério é de 0,1%; a partir de 3 pontos, ultrapassa 3,5%; com 5 pontos, chega próximo a 10%.

TRATAMENTO

O tratamento da PA é de suporte, já que nenhuma medicação se mostrou eficaz para cessar a inflamação pancreática e peripancreática.

Pacientes com pancreatite aguda grave necessitam monitorização de sinais vitais e oximetria nas primeiras quatro horas de evolução. Em caso de hipoxemia, a indicação de oxigenioterapia é indicada. A avaliação inicial em relação ao estado hemodinâmico e volêmico desses pacientes e o início imediato de medidas de ressuscitação também são mandatórios em pacientes com PA.

Outros pontos importantes em relação ao tratamento da PA estão descritos a seguir.

TABELA 3 Escore baseado na tomografia de abdome

- Pâncreas normal: 0 ponto - Aumento focal ou difuso do pâncreas: 1 ponto - Alterações pancreáticas associadas a inflamação peripancreática: 2 pontos - Coleção líquida em apenas um local: 3 pontos - Duas ou mais coleções ou presença de gás: 4 pontos	- Ausência de necrose: 0 pontos - Necrose em menos de 30% do órgão: 2 pontos - 30-50% de necrose: 4 pontos - 50% de necrose: 6 pontos
Pancreatite leve: 0-2 pontos. Pancreatite moderada: 3-6 pontos. Pancreatite severa: 7-10 pontos.	

Dieta

A dieta por via oral deve ser recomeçada tão logo o paciente apresente melhora da dor abdominal e sinais de peristaltismo preservado (ruídos hidroaéreos presentes e melhora das náuseas e vômitos). Há evidências de que a realimentação precoce (até 48 horas da admissão) pode diminuir o tempo de internação, a infecção de tecido necrótico e, conforme demonstrado em alguns estudos, reduzir disfunções orgânicas e a mortalidade geral. A indicação é de dieta via oral pobre em gorduras, para uma menor estimulação pancreática.

A via preferencial de administração de dieta deve ser, portanto, a via oral, podendo ser também a via enteral. A via parenteral deve ser reservada apenas para os pacientes que não tolerarem as duas primeiras. Mesmo para pacientes que necessitam nutrição parenteral, a dieta por via enteral deve ser mantida, ainda que em volume baixo, na intenção de diminuir a permeabilidade intestinal e a translocação bacteriana.

Hidratação

A hidratação é um dos pilares do tratamento da PA. A hipovolemia nesse cenário se deve à perda de fluidos decorrente do aumento da permeabilidade vascular. A hidratação tem por objetivo melhorar a microcirculação pancreática e evitar alterações circulatórias e renais secundárias à hipovolemia.

As soluções de escolha são os cristaloides. O ringer lactato parece ser superior ao soro fisiológico 0,9%, segundo estudos comparativos, embora nem todos os resultados tenham sido estatisticamente significativos.

A chamada hiper-hidratação (volumes 12-15 mL/kg/hora nas primeiras 24 horas) mostrou-se prejudicial em alguns estudos, com aumento da morbidade (especialmente devido a complicações respiratórias) e da mortalidade. Houve aumento de coleções peripancreáticas e aumento de pressão intra-abdominal.

A recomendação atual é que a hidratação seja individualizada e guiada por metas. O controle de diurese permanece como um indicador de fácil seguimento. Idealmente, deve-se esperar diurese de 0,5-1 mL/kg/hora. Outros parâmetros de controle de fluidos, como medida de pressão venosa central, podem ser feitos em pacientes monitorizados em ambiente de UTI. A recomendação das diretrizes é hidratação inicial com 250 a 500 mL por hora de solução isotônica, de preferência ringer lactato.

Analgesia

A analgesia na PA deve ser escalonada no intuito de controle do sintoma. Podem ser usados analgésicos simples (dipirona, paracetamol) e anti-inflamatórios, associados a opioides, se necessário. Não há contraindicação ao uso de análogos de morfina, já que o aumento na pressão do esfíncter de Oddi e a piora do quadro não foram observados em estudos controlados.

Antibióticos

A profilaxia antibiótica para pacientes com necrose pancreática não está recomendada. O uso de antibióticos deve ser reservado para os casos em que há evidência de infecção sobreposta, preferencialmente após punção de coleções para guiar a antibioticoterapia. Uma revisão da Cochrane de 2010 demonstrou que antibioticoterapia profilática não foi útil para prevenir a infecção de necrose pancreática.

O tratamento empírico de infecção de necrose pode ser realizado inicialmente com cobertura ampla para bactérias Gram-negativas (carbapenêmicos) e posteriormente ampliado para cobertura de Gram-positivos e fungos.

Colangiopancreatografia endoscópica retrógrada na pancreatite aguda

A CPRE de urgência no cenário da PA está indicada apenas se houver evidência de coledocolitíase e/ou colangite associada. Nesses casos, está indicado o procedimento, preferencialmente nas primeiras 24 horas da admissão. Em qualquer outra situação, a CPRE poderá agravar o quadro, já que existe o risco de nova pancreatite em 3,5% dos indivíduos.

Colecistectomia

Os pacientes com PA leve, de causa biliar presumida, devem ser submetidos a colecistectomia, preferencialmente na mesma internação hospitalar. Há evidências de que a cirurgia precoce pode evitar novos episódios de PA, diminuir riscos de complicações relacionadas aos cálculos e diminuir a mortalidade geral nesses pacientes.

Há dúvidas quanto ao momento da colecistectomia em pacientes com PA grave e/ou com necrose retroperitoneal. O momento da cirurgia deve ser quando houver o menor grau de inflamação sistêmica, e muitos cirurgiões preferem realizá-la após 8-12 semanas (após alta hospitalar). Não há como prever nem evitar, nesses casos, a recorrência de eventos biliopancreáticos.

COMPLICAÇÕES

Em PAs graves, nas primeiras 2-3 semanas, ocorre necrose significativa pancreática e peripancreática, formando uma massa inflamatória. Posteriormente, pode ocorrer formação de pseudocistos. Os abscessos pancreáticos usualmente aparecem após seis semanas de processo inflamatório.

Cerca de 50-60% das PAs que necessitam internação evoluem com coleções, que podem ser apenas necrose estéril e que são manejadas de forma conservadora com observação. Caso ocorra aumento significativo dessas coleções ou sinais sugestivos de infecção, como febre alta, piora da leucocitose ou presença de gás em imagem, pode ser necessário realizar intervenção endoscópica ou cirúrgica.

A necrose pancreática é definida como a presença de uma ou mais áreas focais ou difusas de parênquima pancreático inviável. A TC com contraste apresenta 90% de acurácia para o diagnóstico. Cerca de 30% dos pacientes com necrose pancreática evoluem com infecção, e esse risco aumenta com a extensão da área necrosada. Caso ocorra infecção da necrose, o risco de óbito se torna duas a três vezes maior, o que torna a diferenciação entre necrose estéril e infectada de grande importância. A aspiração com agulha fina e a pesquisa de Gram e cultura do material devem ser realizadas nesses casos. O procedimento pode ser dispensado se aparece gás na TC, o que virtualmente diagnostica infecção.

A necrose pancreática deve ser abordada cirurgicamente em casos de infecção e piora clínica inexplicada. A cirurgia aberta com necrosectomia sempre foi o padrão-ouro de intervenção nesses pacientes, mas estudos recentes sugerem que intervenção percutânea ou drenagem por via endoscó-

pica podem ter melhor relação custo-benefício. Assim, o procedimento cirúrgico de escolha para esses pacientes é controverso. Em pacientes com evolução clinicamente estável, a intervenção cirúrgica deve ser adiada por quatro semanas, a fim de permitir desenvolvimento de parede fibrosa ao redor da necrose, o que facilita o procedimento.

A antibioticoterapia, apesar de não ser recomendada para PA edematosa intersticial, é indicada em pacientes com necrose infectada, e a escolha do esquema de antibiótico deve ser baseada na cultura do material aspirado da necrose. O uso de carbapenêmicos ou a combinação de ciprofloxacina e metronidazol são boas opções.

Os pseudocistos do pâncreas são coleções precedidas por PA em 90% dos casos, e raramente ocorrem após trauma. Não apresentam revestimento epitelial e suas paredes consistem de tecido necrosado e de granulação. Sua forma de apresentação é como dor abdominal ou massa palpável no flanco esquerdo do abdome. O diagnóstico é realizado por meio de exames de imagem, com a TC sendo a melhor opção para o diagnóstico, mas com o exame ultrassonográfico também apresentando boa performance. Antes, a cirurgia era indicada em pseudocistos com mais de 5 cm, porém as diretrizes recentes não recomendam cirurgia para pseudocistos ou necrose extrapancreática que sejam assintomáticos, independentemente do tamanho. Em pacientes oligossintomáticos, a conduta pode ser expectante; caso apresente sintomas, a drenagem via endoscópica ou laparoscópica é uma boa opção de tratamento. Os pseudocistos eventualmente podem evoluir com abscesso ou com ruptura; esta última é uma complicação grave e associada a choque em quase todos os casos.

INDICAÇÃO DE INTERNAÇÃO, INTERNAÇÃO EM UTI E SEGUIMENTO

Todos os pacientes com PA têm indicação de internação, sendo que pacientes com pancreatite leve são candidatos a alta precoce. Dados americanos demonstram que esses pacientes têm mediana de internação de 72 horas, período necessário para identificar a causa, prever a gravidade e realizar hidratação e CPRE urgente, se indicado. Outras decisões de tratamento, como nutrição enteral, colecistectomia precoce e aconselhamento de álcool, devem ser realizadas antes da alta hospitalar.

Apesar da ausência de qualquer terapia específica que possa ser aplicada, pacientes com pancreatite aguda moderada a grave devem ser internados em leito de terapia intensiva para monitorização e intervenção precoce em caso de complicações.

TABELA 4 Complicações da pancreatite

Complicações locais	Complicações sistêmicas
▪ Coleções pancreáticas	▪ Choque hipovolêmico/séptico
▪ Abscesso de pâncreas	▪ Morte súbita cardíaca
▪ Pseudocisto pancreático	▪ Derrame pericárdico
▪ Necrose pancreática	▪ Derrame pleural
▪ Ascite pancreática	▪ Síndrome da angustia respiratória (SARA)
▪ Hemorragia retroperitoneal	▪ Insuficiência renal
▪ Trombose de vasos esplâncnicos	▪ Coagulação intravascular disseminada (CIVD)
▪ Infarto intestinal	▪ Disfunção cardíaca
▪ Icterícia obstrutiva (edema pancreático causando obstrução de vias biliares e icterícia)	▪ Hiperglicemia
	▪ Hipocalcemia
	▪ Ateroembolismo

LITERATURA RECOMENDADA

1. Aggarwal A, Manrai M, Kochhar R. Fluid resuscitation in acute pancreatitis. World J Gastroenterol. 2014 December 28;20(48):18092-103.
2. Bakker OJ, et al. Timing of enteral nutrition in acute pancreatitis: Meta-analysis of individuals using a single-arm of randomised trials. Pancreatology. 2014;14:340-6.
3. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut. 2013;62:102-11.
4. Barros FGC, Lugão RS, Marzinotto MAN. In: Martins M. Manual do residente de clínica médica. 2. ed. Barueri: Manole; 2017. p. 494-7.
5. Crockett SD, Wani S, Gardner TB, et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on initial management of acute pancreatitis. Gastroenterology. 2018 Mar;154(4):1096-101.
6. DATASUS. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/niuf.def.
7. Fe YC, et al. Study on acute recent stage pancreatitis. World J Gastroenterol. 2014 November 21;20(43):16138-45.
8. Felga GEG, Costa MZG, Guarita DR. In: Zaterka S, Eisig JN. Tratado de gastroenterologia: da graduação à pós-graduação. São Paulo: Atheneu; 2011. p. 821-31.
9. Gupta K, et al. In the clinic: Acute pancreatitis. ACP. 2010.
10. Janisch NH, Gardner TB. Advances in management of acute pancreatitis. Gastroenterol Clin N Am. 2016;45:1-8.
11. Johnson CD, Abu-Hilal M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. Gut. 2004;53:1340-4.
12. Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. Lancet. 2015;386:85-96.
13. Muniraj T, et al. Acute pancreatitis. Dis Mon. 2012;58:98-144.
14. Shah PA, Mourad MM, Bramhall SR. Acute pancreatitis: current perspectives on diagnosis and management. Journal of Inflammation Research. 2018;11:77-85.
15. Silva S, Rocha M, Sousa JP. Acute pancreatitis etiology investigation: a workup algorithm proposal. GE Port J Gastroenterol. 2017;24:129-36.
16. Singh VK, Bollen TL, Wu BU, et al. An assessment of the severity of interstitial pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9:1098-103.
17. Tenner S, et al. American College of Gastroenterology Guideline: management of acute pancreatitis. Am J Gastroenterol. 2013:1-16.
18. Van Dijk SM, et al. Acute pancreatitis: recent advances through randomised trials. Gut. 2017;66:2024-32.
19. Vege SS, et al. Initial medical treatment of acute pancreatitis: American Gastroenterological Association Institute Technical review. Gastroenterology. 2018 Mar;154(4):1103-39.
20. Vege SS, Gardner TB, Chari ST, et al. Low mortality and high morbidity in severe acute pancreatitis without organ failure: a case for revising the Atlanta classification to include "moderately severe acute pancreatitis". Am J Gastroenterol. 2009;104:710-5.

Seção IX

Emergências nefrológicas e urológicas

83

Injúria renal aguda

Lucas Oliveira Marino

Pontos importantes

- A definição, o diagnóstico e o estadiamento da injúria renal aguda (IRA) são dependentes de variáveis que estimam a taxa de filtração glomerular (TFG).
- Apesar de a medida da creatinina sérica ser amplamente utilizada para a detecção da IRA, ela não permite o diagnóstico precoce, uma vez que a lesão tubular precede o aumento de seus níveis plasmáticos.
- Biomarcadores promissores, ainda não amplamente disponíveis para uso clínico, têm sido estudados. Destacam-se: NGAL (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin*), KIM-1 (*kidney injury molecule-1*), cistatina-C e interleucina-18 urinária.
- Uma FE_{Na} < 1% é sugestiva de IRA pré-renal, enquanto valores > 2% indicam NTA. Entretanto, algumas condições elevam a FE_{Na} falsamente, tais como doença renal crônica e uso prévio de diuréticos.
- Uma relação ureia/creatinina > 40 é sugestiva de IRA pré.
- A ultrassonografia (USG) renal com *doppler* é um exame de absoluta utilidade na avaliação da IRA.
- Os *guidelines* do KDIGO recomendam o uso de cristaloides isotônicos em detrimento de coloides sintéticos (amidos) e albumina para expansão volêmica em pacientes com risco de IRA e ausência de choque hemorrágico.
- Dose renal de dopamina (0,5 a 3 ug/kg/min) evidenciou aumento do débito urinário, porém sem prevenir IRA, melhorar seus desfechos ou ter impacto em mortalidade.
- Não há evidências que suportem a prática comum de *trial* de diurético na congestão pulmonar associada a IRA.
- Há poucos consensos internacionais que uniformizam as indicações de início de terapia de substituição renal (TSR) em IRA, porém algumas condições fisiopatológicas a indicam absolutamente.
- A mortalidade intra-hospitalar da IRA que requer TSR chega a ser maior que 50%, porém os desfechos de longo prazo não são muito bem descritos.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

Injúria renal aguda (IRA) ou lesão renal aguda é uma síndrome frequente em pacientes admitidos no departamento de emergência (DE), hospitalizados e críticos. A incidência de IRA varia com base nos critérios diagnósticos utilizados, em torno de 4-20% em pacientes internados, e alcança 60% em pacientes internados em unidade de terapia intensiva (UTI).

O diagnóstico de IRA invariavelmente requer admissão hospitalar e frequentemente em UTI e associa-se a longa permanência hospitalar e desfechos desfavoráveis de curto e longo prazo. A despeito de considerável avanço no entendimento da fisiopatologia da IRA e nas modalidades de terapia de substituição renal, alarmantes morbidade e mortalidade continuam a ser relatadas.

O diagnóstico de IRA é frequentemente complexo pela heterogeneidade das etiologias, da gravidade da apresentação e das comorbidades. Deve-se lembrar que durante muito tempo não houve um bom consenso a respeito das definições de IRA.

Nos pacientes que não se apresentam com IRA, mas que possuem elevado risco de desenvolver IRA, a melhor abordagem para melhorar os desfechos é evitá-la. Quando a IRA estiver instalada, é preciso otimizar o suporte renal farmocológico e não farmacológico e evitar novos insultos nefrotóxicos para evitar a progressão da IRA e o desenvolvimento de suas graves complicações.

IRA clínica

A definição, o diagnóstico e o estadiamento da IRA são dependentes de variáveis que estimam a taxa de filtração glomerular (TFG). Entretanto, sua medida direta é difícil e pouco prática. A alternativa é estimá-la com a utilização de biomarcadores séricos que são filtrados, como a creatinina.

A primeira definição de IRA, validada globalmente em mais de 500.000 pacientes, data de 2004. A classificação de RIFLE trouxe grande avanço na direção de uma definição uniforme. Trata-se de um acrônimo de progressão de gravidade (risco, *injury* ou lesão, falência) e de desfecho (perda de função ou *loss*, doença renal estágio final ou *end-stage renal disease*). Os primeiros três estágios utilizam os níveis séricos de creatinina e o débito urinário, enquanto os dois últimos, relativos ao desfecho, remetem à duração da perda de função renal. Essa classificação considera a alteração da função em relação ao basal. Uma vez que a medida do débito urinário fora do ambiente de terapia intensiva é difícil, alguns estudos avaliaram a classificação de RIFLE sem essa variável. Essa estratégia, porém, atrasa, diminui a acurácia do diagnóstico e se associa a maior mortalidade.

Em 2007, foram introduzidas algumas pequenas modificações no conceito previamente corrente do RIFLE. Evidências na ocasião sugeriam que mesmo pequenos aumentos na creatinina sérica estavam associados a aumento de mortalidade. Particularmente, uma elevação de 0,3 mg/dL foi considerada um fator de risco independente para óbito em diversas séries. A classificação AKIN (*Acute Kidney Injury Network*) trouxe ainda uma correlação temporal na definição da IRA. Assim, piora de creatinina acima de determinado limite em uma dimensão cronológica de 48 horas definia IRA. Pacientes para os quais foi indicada terapia de substituição renal eram classificados no estadiamento mais grave independentemente das escórias nitrogenadas ou débito urinário. Recentemente foram introduzidos os critérios de estadiamento do KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*), que consideram uma elevação da creatinina sérica dentro de 48 horas ou um declínio na TFG ao longo de 7 dias. A Tabela 1 sumariza os três métodos de classificação da IRA. Os critérios KDIGO incluem:

- Elevação absoluta na creatinina ≥ 0,3 mg/dL dentro de 48 horas; ou
- Aumento relativo ≥ 1,5 vez a creatinina basal sabida ou presumidamente ocorrida na última semana; ou
- Redução no débito urinário < 0,5 mL/kg/hora por um período maior que 6 horas.
- Diversos fatores de confusão limitam a confiabilidade desses métodos. Por exemplo: O uso de diuréticos ou dano tubular prévio comprometem a sensibilidade e especificidade do débito urinário.
- O volume de distribuição afeta os níveis séricos de biomarcadores. Pacientes hipervolêmicos podem se apresentar com a creatinina falsamente baixa às custas de diluição.
- A creatinina é um marcador livremente filtrado através dos capilares glomerulares e parcialmente secretado nos túbulos proximais em níveis fisiológicos próximos de 10-20% do total excretado. A secreção tubular na vigência de IRA pode ser responsável por até 50% da creatinina excretada na urina e, assim, o nível sérico não é um bom definidor da TFG.
- Fisiologicamente, a reserva renal funcional determina que a creatinina sérica só se eleva após perda de 50% da massa de néfrons funcionantes.
- O RIFLE, AKIN e o KDIGO necessitam de uma alteração da creatinina ou do débito urinário ao longo do tempo. Logo, o diagnóstico da IRA é retrospectivo, e não precoce.

IRA subclínica

Recentemente, identificaram-se novos marcadores que se alteram antes da piora de função glomerular com capacidade de predição de desfechos desfavoráveis. Essa condição foi denominada IRA subclínica.

De maneira simplificada, na presença de um fator metabólico estressor é possível uma lesão renal consequente sem que haja elevação na creatinina sérica ou redução do débito urinário. A persistência desse fator estressor, contudo, determinaria diminuição da TFG e somente tardiamente a IRA seria identificada clinicamente.

A IRA subclínica também é associada a complicações. Caso não possa ser prevenida, seu diagnóstico requer tratamento o mais precoce possível. Diagnosticá-la, sem dúvida, exige a utilização de diversos novos biomarcadores de lesão renal, dos quais se destacam NGAL (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin*), cistatina-C e KIM-1 (*kidney*

TABELA 1 Classificações de injúria renal aguda clínica

RIFLE	AKIN	KDIGO	Débito urinário
Risco ↑ na Cr > 1,5x o basal ↓ na TFG > 25%	Estágio 1 ↑ na Cr ≥ 0,3 mg/dL ↑ na Cr > 1,5-2x o basal	Estágio 1 ↑ na Cr ≥ 0,3 mg/dL ↑ na Cr > 1,5-1,9x o basal	< 0,5 mL/kg/h por mais que 6 horas
Lesão ↑ na Cr > 2x o basal ↓ na TFG > 50%	Estágio 2 ↑ na Cr > 2-3x o basal	Estágio 2 ↑ na Cr > 2-2,9x o basal	< 0,5 mL/kg/h por mais que 12 horas
Falência ↑ na Cr > 3x o basal Cr > 4 mg/dL com ↑ aguda > 0,5 mg/dL ou ↓ na TFG > 25%	Estágio 3 ↑ na Cr > 3x o basal Cr > 4 mg/dL com ↑ aguda > 0,5 mg/dL TSR	Estágio 3 ↑ na Cr > 3x o basal Cr > 4 mg/dL TSR	< 0,3 mL/kg/h por mais que 24 horas ou anúria por 12 horas
Perda de função Perda completa de função renal por mais que 4 semanas			
ESRD ESRD por mais de 3 meses			

Cr: creatinina; ESRD: *end-stage renal disease* (doença renal estágio terminal); TFG: taxa de filtração glomerular; TSR: terapia de substituição renal.

injury molecule-1). Essas moléculas são produzidas em ambiente extrarrenal e são liberadas na circulação após insultos intraparenquimatosos.

NGAL é uma proteína predominantemente sintetizada em neutrófilos ativados. A NGAL circulante é filtrada através da barreira glomerular e reabsorvida nos túbulos pelo processo de endocitose. A cisatina-C é uma proteína produzida em qualquer célula nucleada, circula ligada a proteínas plasmáticas, filtrada completamente no glomérulo e reabsorvida no epitélio tubular proximal. Ao contrário da creatinina, não é excretada via secreção tubular. Assim, níveis urinários elevados refletem a incapacidade dos túbulos contorcidos proximais em reabsorver essa proteína, portanto, lesão a esse epitélio. A cistatina-C urinária parece ser mais sensível e se eleva mais precocemente na IRA do que propriamente a sérica. Entretanto, sua concentração sérica varia conforme a TFG e torna-se detectável em circunstâncias nas quais a creatinina não se elevaria (TFG 60-90 mL/min). A KIM-1 é uma glicoproteína de membrana detectável na urina na IRA, circunstância em que a molécula pode facilitar o remodelamento do epitélio lesado pelo aumento da fagocitose de células apoptóticas.

Diversos estudos avaliaram a capacidade de diagnóstico e estadiamento desses novos biomarcadores. A maioria desses trabalhos analisou pacientes submetidos a cirurgia cardíaca, situação em que se conhece o exato momento do insulto renal. No estudo TRIBE (*Translational Research Investigating Biomarker Endpoints*), que avaliou 1.200 pacientes após revascularização miocárdica eletiva, os investigadores mostraram maiores níveis urinários e plasmáticos de NGAL nos pacientes que desenvolveram IRA clínica nas primeiras 6 horas de admissão na UTI. Os biomarcadores foram capazes de identificar IRA ao menos 24 horas antes do diagnóstico clínico.

A grande tendência é a utilização combinada da classificação clínica com a dosagem dos novos biomarcadores, estratégia capaz de otimizar o diagnóstico diferencial e os mecanismos que ocasionaram a IRA. Por exemplo, um aumento de creatinina sem indicativos de lesão tubular (biomarcadores negativos) pode elevar a segurança diagnóstica do que se chama IRA pré-renal. Vale ressaltar, contudo, que mais estudos prospectivos são necessários para a determinação de valores de corte e validação em grandes populações, tanto que nos mais recentes consensos o diagnóstico da IRA, a despeito das limitações, ainda é centrado na creatinina sérica e no débito urinário.

AVALIAÇÃO

História clínica e exame físico

Uma história clínica e exame físico cuidadosos são importantes na avaliação de pacientes com suspeita de IRA. Fatores de risco para IRA são conhecidos e devem ser lembrados no atendimento: doença renal crônica, insuficiência cardíaca, cirrose hepática, doença pulmonar crônica e diabetes. Estudos recentes designaram um escore que identifica pacientes de alto risco para IRA, conhecido como

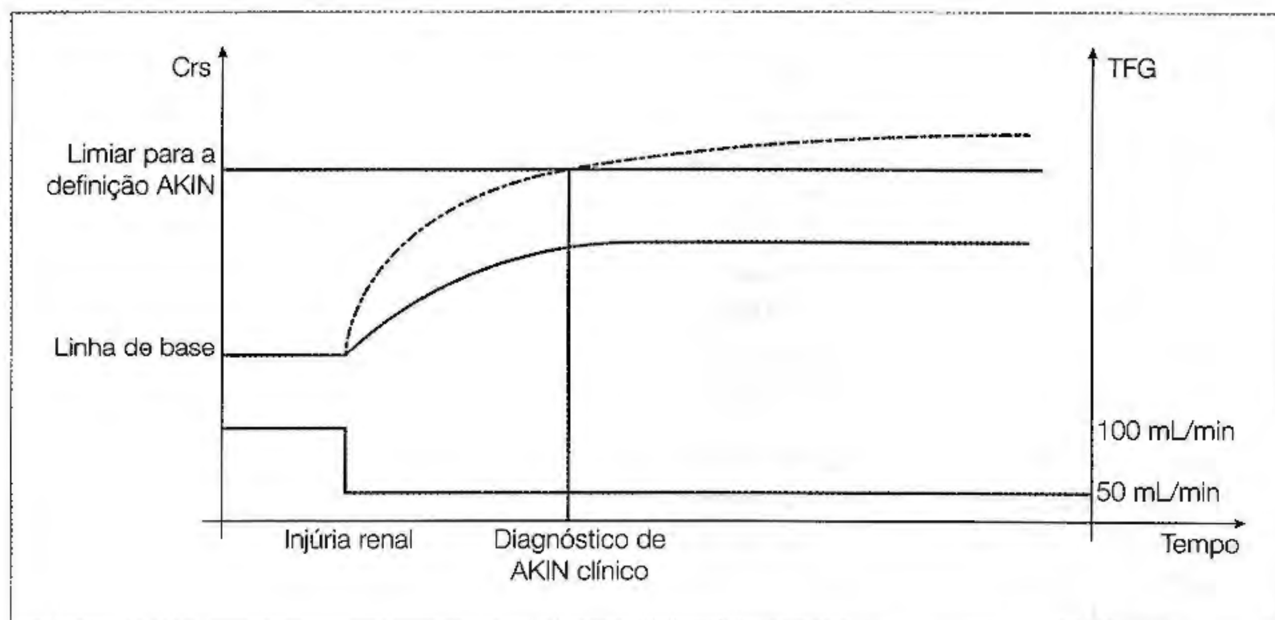


FIGURA 1 Representação esquemática da injúria renal aguda (IRA) clínica e subclínica. A redução da taxa de filtração glomerular (TFG) determina uma elevação tardia da creatinina (Crs). Eventualmente, por exemplo, quando há ressuscitação volêmica, a creatinina não se eleva a ponto do diagnóstico clínico (curva contínua), a ponto que a IRA só seria diagnosticada com o auxílio de outros biomarcadores.
Adaptada de Evidence-Based Practice of Critical Care – Kidney Injury and Critical Illness.

Cr elevada	Escore
< 0,1 mg/dL	1
≥ 0,1 mg/dL	2
≥ 0,3 mg/dL	4
≥ 0,4 mg/dL	8

X

Condição	Escore
Admissão na UTI	1
Diabetes melito	3
Vasopressor ou ventilador	5

= ***Renal Angina Index***

FIGURA 2 *Renal Angina Index.* Escore ≥ 6 pontos prediz evolução com injúria renal aguda estágio 2 e 3 dentro de 1 semana após admissão na UTI com AUC 0,76 (IC 95% 0,63-0,87). AUC: área abaixo da curva; Cr: creatinina; UTI: unidade de terapia intensiva.

Renal Angina Index, exposto na Figura 2. Trata-se de uma estratégia com boa performance em predizer desenvolvimento e gravidade da IRA.

Exames laboratoriais

Exames laboratoriais são importantes para reconhecer e confirmar a IRA, avaliar progressivamente a evolução da função renal e adicionar em termos de diagnóstico diferencial.

O exame de urina 1 costuma ser útil na investigação etiológica. Em uma condição inicial reversível, comumente se observam elevação da densidade urinária e redução do pH e ausência de elementos celulares e cilindros. Na medida em que a IRA progride, identificam-se proteinúria, hematúria e cilindros, quadro mais compatível com IRA intrínseca.

Caso a urina 1 revele proteinúria, a quantificação deve ser realizada com relação proteína urinária/creatinina urinária em amostra isolada ou por proteinúria de 24 horas. Existe adequada correlação entre as duas, portanto, no contexto do departamento de emergência, a primeira parece mais factível em termos de execução e pode ser utilizada para exclusão de proteinúria significativa. Quando maior que 2 g/24 horas, trata-se de proteinúria de origem glomerular.

A microscopia urinária é relevante na identificação de células, cilindros e cristais. Ao se detectar sangue na urinálise e ausência de hemácias à microscopia, sugere-se nefropatia por pigmento (mioglobina, hemoglobina). Cilindros granulosos são frequentemente associados a necrose tubular aguda (NTA), mas não são específicos. Os cilindros

céreos costumam se associar a lesão tubular avançada. Pielonefrite usualmente se apresenta como numerosos leucócitos, porém nefrite intersticial aguda (NIA) também se caracteriza por esse achado, inclusive com cilindros leucocitários. Classicamente, o achado de eosinófilos > 1% na urina sugere esse diagnóstico, porém autores identificaram esses níveis de eosinofilúria na quase totalidade dos casos de IRA. Em 2008, Chawla et al. desenvolveram um escore baseado no número e percentual de cilindros granulosos e células epiteliais quantificados em campos de pequeno aumento, conhecido como *Cast Scoring Index* (CSI). De fato, há uma capacidade de predição, uma vez que maiores pontuações no CSI foram observadas naqueles sem recuperação de função renal. Essa avaliação, porém, carece de padronização e reprodutibilidade.

Sódio urinário, fração excretória de sódio (FE_{Na}) e de ureia (FE_{Ur}) são ferramentas complementares frequentemente utilizadas na diferenciação entre IRA pré-renal e NTA, vide Tabela 3. Uma FE_{Na} < 1% é sugestiva de IRA pré-renal, enquanto valores > 2% indicam NTA. Entretanto, algumas condições elevam a FE_{Na} falsamente, como doença renal crônica e uso prévio de diuréticos. Entretanto, insuficiência cardíaca, síndrome hepatorrenal, grande queimado, sepse, rabdomiólise, nefropatia induzida por contraste podem reduzir indevidamente a FE_{Na}. A FE_{Ur} possui a vantagem de não ser afetada pelo uso de diuréticos e valores menores ou iguais a 35% são compatíveis com IRA pré-renal. Dewitte et al. identificaram na FE_{Ur} uma ferramenta sensível e específica para distinguir entre um quadro transitório e um persistente, porém diversos estudos falharam em identificar essa capacidade de predição com a FE_{Na}.

A creatinina sérica é habitualmente solicitada em conjunto com a ureia. Uma relação ureia/creatinina > 40 é sugestiva de IRA pré-renal e de melhor prognóstico. Há diversos fatores que interferem nos níveis séricos de ureia, por exemplo, a nutrição (ingesta de proteínas e catabolismo), sangramento grastrointestinal e corticosteroide (elevam a ureia) e hepatopatia avançada (reduzem). A creatinina, por sua vez, é afetada por várias outras condições, como massa muscular, idade, raça e gênero. Macedo et al. estudaram o efeito do acúmulo de fluido na creatinina sérica e observaram que o balanço hídrico acumulado positivo subestimava a gravidade da IRA, uma vez que esse metabólito é dependente do volume de distribuição.

Uma metanálise com 19 estudos com adultos e crianças em diferentes conduções identificou o NGAL como um marcador precoce útil de IRA, com capacidade de predizer, inclusive, necessidade de diálise e mortalidade. Porém, diversas limitações ainda existem para o seu uso clínico, como a abundante expressão extrarrenal em condições sistêmicas sem IRA, níveis elevados em pacientes com doença renal crônica, neoplasias malignas e infecções bacterianas. As Tabelas 2, 3 e 4 sumarizam os principais exames utilizados na estratificação etiopatológica na IRA.

Métodos de imagem

A ultrassonografia (USG) renal com *doppler* é um exame de grande utilidade na avaliação da IRA. Alterações parenquimatosas renais podem ser facilmente distinguidas pelo ultrassom, com o achado de aumento da ecogenicidade, com especificidade de 96%. Essa alteração, isoladamente, não distingue IRA de DRC, mas sua associação com redução dos tamanhos dos rins possui boa correlação com DRC. Outra utilidade da USG é na IRA pós-renal. A sensibilidade do exame é de 100% quando há hidronefrose de moderada a importante.

A utilização do Doppler é útil ao se avaliar a velocidade de fluxo sanguíneo por meio do índice de resistividade. Quanto maior esse índice, maior a resistência ao fluxo de sangue durante a diástole. Níveis elevados do índice de resistividade são encontrados em obstrução, sepse, síndrome hepatorrenal e outras condições e se correlacionam com pior prognóstico. IRA pré-renal e glomerulopatias não afetam esse índice.

PREVENÇÃO E TRATAMENTO

Deve-se observar quaisquer fatores reversíveis que possam causar ou contribuir para a perpetuação da IRA, como hipovolemia, hipotensão, baixo débito cardíaco, sepse, obstrução, hipertensão intra-abdominal e drogas nefrotóxicas. Os agentes nefrotóxicos mais comuns são contraste iodado, anti-inflamatórios não esteroidais a alguns antimicrobianos (aminoglicosídeos, anfotericina, vancomicina). Sempre que possível, devem ser evitados em pacientes com suspeita ou risco de IRA. No caso de IRA pré-renal, convém evitar diuréticos, inibidores da ECA e bloqueadores de receptor de angiotensina.

TABELA 2 Interpretação dos exames urinários na injúria renal aguda

Dipstick	Componentes	Interpretação
Hematúria	Hemácias eumórficas	Trato urinário baixo
	Hemácias dismórficas e/ou cilindros hemáticos	Glomerular
	Sem hemácias Cilindros granulosos	Nefropatia por pigmento NTA, vasculites
Leucócito esterase	Leucocitúria + cilindros leucocitários	Pielonefrite
	Leucocitúria + eosinófilos > 1%	Nefrite intersticial alérgica?*
Proteinúria	$Proteína_{urinária}/creatinina_{urinária}$	> 0,21: solicitar proteinúria de 24 horas
	Proteinúria de 24 horas	> 2 g: glomerulopatia

* Evidências recentes apontam que o *cutoff* de 1% apresenta baixa sensibilidade e valores preditivos e que, mesmo aumentando-se para 5%, a distinção de NIA para outras causas de acometimento intrínseco é pouco acurada. NIA: nefrite intersticial aguda; NTA: necrose tubular aguda.

TABELA 3 Utilização das frações excretória de sódio e ureia no diferencial de pré-renal e NTA

Fração excretória	Fórmula	Observações
Sódio (FENa)	FENa= NaU × CrP / NaP × CrU	< 1%: pré-renal/> 2%: NTA Falsamente elevada: diurético, DRC Falsamente reduzida: ICC, hepatorrenal, grande queimado, rabdomiólise, nefropatia por contraste
Ureia (FRUr)	FEUr = UrU × CrP / UrP × CrU	< 35%: pré-renal Quando utilizar? Uso de diurético

DRC: doença renal crônica; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; NTA: necrose tubular aguda.

TABELA 4 Investigação da injúria renal aguda conforme a definição anatômica clássica

Etiopatogenia		Avaliação complementar
Pré-renal Redução da perfusão renal	↓ volume arterial efetivo ↓ débito cardíaco, hipovolemia, vasodilatação sistêmica (p. ex., sepse, pancreatite, anafilaxia) Vasoconstrição intrarrenal AINE, IECA/BRA, síndrome hepatorrenal, inibidores da calcineurina (ciclosporina), contraste iodado, hipercalcemia Renovascular Estenose de artérias renais, vasculites de grandes vasos, tromboembolismo venoso, síndrome compartimental abdominal	Sedimento urinário próximo da normalidade Cilindros hialinos FE_{Na} < 1% Ureia/creatinina > 40 NaU < 20 mEq/L OsmU > 500 mOsm/kg
Intrínseca Acometimento dos pequenos vasos, dos glomérulos ou tubulointersticial	Necrose tubular aguda (NTA): ▪ Isquemia: progressão da pré-renal ▪ Sepse ▪ Nefrotoxinas: – Drogas (aminoglicosídeos, anfotericina, contraste iodado, pentamidina, canabinoides sintéticos, hidroxietil amido) – Obstrução tubular (pigmentos heme, cadeias leves, ácido úrico) – Peçonhas (*Crotalus* sp., *Bothrops* sp., *Loxosceles* sp.) – Metais pesados (cromo, cádmio, mercúrio)	Cilindros granulosos e epiteliais (↑ valor preditivo positivo se alta probabilidade pré-teste) NaU > 40 mEq/L FENa > 2% OsmU < 350 mOsm/kg
	Glomerulonefrites: ▪ Paucimunes (ANCA associadas): – Poliangeíte microscópica – Granulomatose de Wegener – Churg-Strauss	Dismorfismo eritrocitário Cilindros hemáticos

(continua)

TABELA 4 Investigação da injúria renal aguda conforme a definição anatômica clássica *(continuação)*

Etiopatogenia		Avaliação complementar
Intrínseca Acometimento dos pequenos vasos, dos glomérulos ou tubulointersticial	- Doenças por imunocomplexos: Renais (pós-infecciosas, nefropatia por IgA, glomerulonefrite membranoproliferativa) Sistêmicas (lúpus eritematoso sistêmico, crioglobulinemia, endocardite) - Síndrome de Goodpasture (doença antimembrana basal glomerular)	
	Nefrite intersticial aguda (NIA): - Drogas (70-75%): AINEs, penicilinas, cefalosporinas, rifampicina, sulfonamidas, alopurinol, diuréticos - Associada a doenças sistêmicas (10-20%): lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren, sarcoidose - Infecções (4-10%): *Legionella*, *Leptospira*, *Mycobacterium tuberculosis*, citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, pielonefrites - Nefrite tubulointersticial e uveíte (TINU – 5-10%)	Leucocitúria e cilindros leucocitários Urocultura negativa Eosinofilúria (utilidade questionável)
	Acometimento microvascular: - Hemólise microangiopática: SHU, PTT, CIVD, hipertensão acelerada maligna, pré-eclâmpsia grave - Ateroembolismo por colesterol - Crise renal esclerodérmica	Dismorfismo eritrocitário Eosinofilúria (ateroembolismo por colesterol)
Pós-renal Obstrução	Bexiga: hiperplasia prostática benigna, câncer de bexiga e próstata, bexiga neurogênica, medicações anticolinérgicas, obstrução de cateter vesical, prolapso uterino	

AINE: anti-inflamatórios não esteroidais; ANCA: anticorpos anticitoplasma de neutrófilos; CIVD: coagulação intravascular disseminada; IECA/BRA: inibidor da enzima conversora de angiotensina/bloqueador de receptor de angiotensina; PTT: púrpura trombocitopênica trombótica; SHU: síndrome hemolítico-urêmica.

Otimização volêmica e hemodinâmica

O efeito da expansão volêmica na hemodinâmica e na função renal é frequentemente avaliado através da sistematização de erro e tentativa, uma vez que os parâmetros clínicos são inadequados para a avaliação da volemia. Ressuscitação volêmica agressiva e tardia em pacientes críticos foi associada a piores desfechos renais e aumento da mortalidade em grandes estudos observacionais. Independentemente disso, a expansão volêmica provavelmente deve ser descontinuada em pacientes que não são fluidorresponsivos.

Na IRA pré-renal, a administração de fluidos melhora a perfusão e função renal. Na NTA isquêmica, dados experimentais sugerem a perda dos mecanismos de autorregulação e, por conseguinte, o fluxo sanguíneo renal torna-se linearmente dependente da pressão arterial. Dessa forma, a perpetuação da hipovolemia, da hipotensão ou vasodilatação gera lesão renal secundária.

Na insuficiência cardíaca grave ou disfunção diastólica, a perfusão renal é inadequada a despeito de normo ou hipervolemia. Nesses pacientes, expansões volêmicas adicionais são potencialmente danosas por prejudicarem ainda mais a função cardíaca e causarem edema pulmonar.

Não existem diretrizes que definem especificamente como deve ser feito o manejo volêmico e hemodinâmico de pacientes com IRA. Provavelmente, esse manejo depende da apresentação causal. Por exemplo, uma IRA secundária a sepse possui manejo hemodinâmico e volêmico absolutamente diferente daquele associado à insuficiência cardíaca descompensada.

Diversos estudos foram publicados a respeito do efeito de fluidos em desfechos nos últimos anos. Os *guidelines* do KDIGO recomendam o uso de cristaloides isotônicos em detrimento de coloides sintéticos (amidos) e albumina para expansão volêmica em pacientes com risco de IRA e ausência de choque hemorrágico. Quanto aos amidos, essas recomendações provêm de grandes ensaios clínicos randomizados em sepse e pacientes críticos

que demonstram sua associação com piora de função renal, redução de sobrevida e aumento da necessidade de terapia de substituição renal (TSR). Quanto à albumina, o estudo SAFE (*Saline versus Albumin Fluid Evaluation*), que incluiu 6.997 pacientes críticos, não evidenciou diferença de mortalidade ou duração de TSR quando comparado a albumina isoncótica (4%) com soro fisiológico a 0,9%. Um outro ensaio clínico randomizado mais recente, conhecido como ALBIOS (*Albumin Italian Outcome Sepsis*), comparou albumina hiperoncótica (20%) vs. cristaloides em pacientes hipoalbuminêmicos com sepse e choque séptico. À semelhança do SAFE, não identificou diferença de mortalidade ou evolução com IRA grave entre os grupos. O único grupo de paciente em que a albumina parece ser benéfica é na subpopulação de pacientes cirróticos.

Em relação aos cristaloides, cresce a preocupação com o efeito de soluções cloretadas nos desfechos renais e metabólicos. Um estudo retrospectivo demonstrou que soluções restritas em cloro (ringer lactato com concentrações balanceadas de cloro a 98 mEq/L ou albumina a 20% com 19 mEq/L), comparadas a soluções ricas em cloro (SF 0,9%, albumina a 4%, gelatina), foram associadas a menores incidências de IRA e necessidade de TSR. Esses resultados precisam de confirmação de outros estudos.

Uma metanálise publicada em 2005, que incluiu ensaios clínicos sobre o uso da dose renal de dopamina (0,5 a 3 ug/kg/min), evidenciou aumento do débito urinário, porém sem prevenir IRA, melhorar seus desfechos ou ter impacto em mortalidade. Dessa forma, não há evidências que suportem a sua utilização para esse fim. O fenoldopam, um agonista de receptor dopaminérgico tipo 1 que aumenta o fluxo sanguíneo para o córtex renal, foi estudado na IRA. Uma metanálise mostrou a redução do risco de IRA, da necessidade de TSR (6,5% vs 10,4%; IC 95% 0,34-0,84) e da mortalidade intra-hospitalar (15,1% vs. 18,9%; IC 95% 0,45-0,91) em pacientes em pós-operatório ou UTI. Os resultados expostos na metanálise precisam ser confirmados em um ensaio clínico de adequado poder antes que se considere o uso de fenoldopam no contexto de IRA.

Vasopressores são frequentemente considerados prejudiciais à perfusão orgânica. Um estudo revelou que a norepinefrina demonstrava efeitos benéficos no *clearance* de creatinina em pacientes sépticos quando a pressão arterial média (PAM) permanecia acima de 70 mmHg. Entretanto, um outro estudo não reproduziu tal efeito ao se aumentar o alvo de PAM de 65 mmHg para 85 mmHg. O estudo VASST (*Vasopressin in Septic Shock Trial*) não encontrou diferença na mortalidade ou disfunção orgânica ao comparar noradrenalina com vasopressina, muito embora a análise *post hoc* tenha demonstrado que a vasopressina pode reduzir a gravidade da IRA em paciente com IRA estágio I.

Diuréticos de alça

Estudos pequenos, unicêntricos, que avaliaram o uso de diuréticos para prevenir IRA falharam em demonstrar benefício. Uma metanálise não demonstrou benefício com o uso de diuréticos de alça para reduzir mortalidade ou otimizar a recuperação da IRA, porém demonstrou menor tempo de terapia de substituição renal. Duas outras metanálises confirmaram a ausência de benefício quanto a mortalidade intra-hospitalar, necessidade de TSR e redução do número de sessões de diálise.

Uma coorte de 552 pacientes sugeriu que o uso de diuréticos se associava a aumento de mortalidade, porém um estudo epidemiológico prospectivo multicêntrico com 1.743 pacientes não confirmou esses achados. Um aumento do risco de ototoxicidade com altas doses de diurético pode ocorrer. Ainda assim, um estudo mostrou que diuréticos são prescritos em dois terços desses pacientes.

Não há evidências que suportem a prática comum de *trial* de diurético na congestão pulmonar associada a IRA. Alguns estudos associaram o uso de diurético com a menor probabilidade de recuperação da função renal, porém a evidência desse dado é limitada.

Investigadores avaliaram a capacidade de predição de evolução para IRA AKIN 3 após teste de estresse com furosemida (administração intravenosa de 1-1,5 mg/kg). Com área abaixo da curva de 0,87, a avaliação de débito urinário após duas horas da administração foi superior à utilização de qualquer outro biomarcador (FENa, KIM-1, IL 18, TIMP-2, dentre outros), exceto NGAL sérico, testado para prever progressão ao estágio 3 e a única ferramenta capaz de prever necessidade de TSR. O *cutoff* ideal é a diurese de 200 mL nas primeiras 2 horas, com sensibilidade de 87,1% e especificidade de 84,1% para predição de IRA AKIN 3.

Correção de distúrbios eletrolíticos e acidobásicos

A IRA limita a capacidade dos rins de manter o equilíbrio eletrolítico e acidobásico. Na condição de oligúria, esse equilíbrio é mais difícil de ser atingido, o que justifica a necessidade de monitorização frequente de eletrólitos principalmente com o intuito de se evitar graves hipercalemias. Uma metanálise da Cochrane suporta o uso de salbutamol e glicoinsulina isoladamente ou em combinação para manejo emergencial da hipercalemia. As resinas de troca e o cloreto de cálcio podem ser recomendados na ausência de contraindicação gastrointestinal e o cálcio se alterações eletrocardiográficas ou arritmias.

Hipocalcemia e hiperfosfatemia são comuns na IRA. Entretanto, não há estudos randomizados que avaliaram o benefício de tratar essas alterações. Sugere-se o tratamento da hiperfosfatemia quando grave (> 6 mg/dL). Quelantes à base de cálcio ou outros quelantes (Sevelamer) podem ser utilizados para esse fim, além de restrição de fósforo na dieta. A reposição de cálcio deve ser evitada ao máximo devido ao risco de precipitação de fosfato de cálcio, sobretudo em níveis alarmantes de fósforo (maiores que 8 a 10 mg/dL).

A acidose metabólica é o distúrbio acido-básico mais comum em pacientes críticos com IRA. Até 2018, o tratamento da acidose metabólica na IRA não tinha sido adequadamente avaliado em ensaios clínicos randomizados, e as suas consequências eram pouco claras. A maioria dos especialistas no tema recomendavam que acidemia grave (pH < 7,1) indicaria prescrição de bicarbonato. Neste ínterim, sugere-se alvo de pH de 7,2, porém o tratamento merece individualização pelas suas potenciais complicações (disfunção miocárdica, hipocalcemia, hipernatremia, hipervolemia). Com o intuito de avaliar o impacto do uso de bicarbonato na morbimortalidade, Jaber et al. publicaram em junho de 2018 um ensaio clínico no qual randomizaram 389 pacientes de UTI com pH menor ou igual a 7,2 para receber $NaHCO_3$ 4,2% com alvo de pH de 7,3 ou não manejar farmacologicamente a acidemia. O desfecho primário composto foi mortalidade em 28 dias e ao menos uma disfunção orgânica no sétimo dia. Não houve diferença entre os grupos. No entanto, no estrato de pacientes com IRA AKIN 2-3, o desfecho primário foi menos frequente no grupo bicarbonato (70% *vs.* 82%; p = 0,0462). Além disso, houve menor necessidade de TSR no grupo intervenção.

Terapia de substituição renal

A evidência de se manter balanço hídrico negativo ou neutro na IRA sem congestão pulmonar é fraca. Estudos observacionais indicam que balanço positivo acumulado em pacientes críticos com IRA é fator de risco independente de mortalidade em 60 dias, porém faltam ensaios clínicos randomizados que confirmem esses dados. Dessa forma, considera-se a TSR precocemente em pacientes com IRA complicada com edema pulmonar refratário.

A acidose metabólica é uma complicação comum, resultado da combinação do acúmulo de ácidos não voláteis (lactato, fosfato, ácidos metabólicos não excretados) e do uso de soluções ricas em cloro. A TSR é extremamente eficaz na sua correção e algumas evidências apontam, inclusive, para superioridade de modalidade contínua sobre a intermitente no que concerne à duração do efeito. A indicação de TSR evitaria a administração de bicarbonato de sódio e suas complicações associadas. Não há um limite de pH, bicarbonato ou excesso de bases (*base excess*) estabelecido para se iniciar a diálise, porém como o pH < 7,1 se associa a disfunções miocárdica e metabólicas, considera-se a intervenção antes que a acidemia atinja esses valores.

Quanto à hipercalemia, da mesma maneira, não há um limite estabelecido acima do qual se indica TSR. Considera-se improvável miocardiotoxicidade em níveis menores que 6,5 mEq/L. Porém, sabe-se que a excreção de potássio pela diurese é pouco efetiva na IRA. Assim, a indicação de diálise não deve tardar caso as medidas iniciais para hipercalemia tenham pouca resposta. Outros distúrbios eletrolíticos graves eventualmente podem sobrevir com a IRA, como hiponatremia, hipernatremia, hiperfosfatemia, hipercalcemia, hipermagnesemia.

Manifestações como encefalopatia, pericardite e diátese hemorrágica fazem parte da síndome urêmica. Ressalta-se, entretanto, que alterações do nível de consciência e risco hemorrágico são, via de regra, multifatoriais nesse contexto e dificilmente são individualmente atribuídas à IRA. A pericardite urêmica, contudo, requer início imediato de TSR devido ao seu alto risco de tamponamento.

Atualmente, discute-se se a TSR deve ser iniciada antes que as indicações supracitadas tenham se tornado óbvias, ou seja, TSR precoce. Diversas estratégias são adotadas, como diálise em níveis menores de azotemia, assim que se reduza o débito urinário, tempo de admissão na UTI, dentre outras. Essa diversi-

dade dificulta a comparação entre os estudos e a confiabilidade de metanálises sobre o tema. No estudo ELAIN, foram incluídos 231 pacientes com IRA, definida por KDIGO 2 e NGAL sérica acima de 150 ng/mL. Os pacientes que foram dialisados precocemente (primeiras 8 horas de KDIGO 2) apresentaram menor mortalidade em 90 dias que aqueles dialisados tardiamente (primeiras 12 horas de KDIGO 3). Já o estudo AKIKI randomizou 620 pacientes com IRA KDIGO 3 e necessidade de ventilação mecânica e/ou vasopressores. Não houve diferença de mortalidade em 60 dias entre TSR precoce (instituída logo após a randomização) e tardia (urgências dialíticas, 72 horas de oligúria ou ureia > 240 mg/dL). Até o presente momento, uma avaliação individualizada de risco-benefício, o entendimento do comprometimento de outros sistemas secundário à disfunção renal e da evolução de melhora ou piora do quadro clínico geral e a adição dos novos biomarcadores à prática clínica diária devem nortear a decisão do momento da instituição da TSR. Novos ensaios clínicos são necessários para a uniformização da conduta.

Outra discussão frequente remete à modalidade de TSR a ser iniciada. Alguns autores recomendam os métodos contínuos por se associarem a instabilidade hemodinâmica com menor frequência que os intermitentes. Outra potencial vantagem seria uma menor dependência de diálise após a alta hospitalar com a TSR contínua. Os ensaios clínicos disponíveis para comparação entre os métodos falharam em identificar diferenças em termos de sobrevida. Independentemente das evidências atuais, a terapia contínua parece ser mais adequada em alguns casos: edema cerebral (redução lenta e gradual da osmolaridade plasmática), estados de hipercatabolismo, necessidade de controle fino da ultrafiltração, insuficiência cardíaca (benefício teórico do menor risco de alterações hemodinâmicas).

PROGNÓSTICO

Há crescente interesse no efeito da IRA no desenvolvimento de doença renal crônica em estágio final (*end-stage renal disease* – *ESRD*). Dados americanos apontam a NTA como causa de ESRD em 1,7% dos pacientes entre 1999 e 2003.

A mortalidade intra-hospitalar da IRA que requer TSR chega a ser maior que 50%, porém os desfechos de longo prazo não são bem descritos. Em uma revisão de Goldberg e Dennen identificou-se que 12,5% dos pacientes sobreviventes que necessi-

TABELA 5 Indicações convencionais de terapia de substituição renal na injúria renal aguda (IRA)

Indicações	Observações, evidências e controvérsias
Hipervolemia não responsiva a diurético	■ Dados observacionais apontam que balanço hídrico positivo em IRA é fator de risco independente para óbito ■ Não há evidência que suporte o *trial* de diurético no edema pulmonar associado a IRA
Acidose metabólica refratária (pH < 7,1) ao manejo clínico	■ A TSR evita a administração de $NaHCO_3$ sistêmico e suas complicações (hipervolemia, hipernatremia). ■ Não há um *cutoff* de pH adequadamente estabelecido ■ pH < 7,1 está associado a efeitos inotrópicos e metabólicos negativos
Hipercalemia refratária ao manejo clínico	■ Não há um *cutoff* específico que indique TSR (miocardiotoxicidade é pouco provável com $[K^+] < 6,5$ mEq/L ■ A excreção de K^+ pela diurese é ineficaz na IRA mesmo em pacientes com débito urinário preservado
Síndrome urêmica	■ Rebaixamento do nível de consciência e sangramento são multifatoriais e raramente podem ser atribuídos isoladamente à IRA ■ Pericardite urêmica requer TSR urgente pelo alto risco de hemorragia intrapericárdica e tamponamento
Intoxicação por droga ou toxina dialisável	■ Toxinas de baixo peso molecular presentes no espaço extracelular com baixa ligação a proteínas são usualmente bem removidas com TSR ■ Lítio, etilenoglicol, salicilato, valproato, paracetamol, metanol, etanol e teofilina são as toxinas e drogas mais associadas à remoção extracorpórea
Azotemia progressiva ou oligúria não responsiva a fluido	■ Usualmente, indica-se TSR antes das complicações supracitadas ■ As indicações mais frequentes se dão com a ascensão de escórias nitrogenadas e redução do débito urinário ■ Não há *cutoffs* estabelecidos

TSR: terapia de substituição renal.

taram de TSR na internação ainda permaneciam dependentes de diálise em 1 a 10 anos de *follow up*. Aproximadamente 40% dos pacientes com IRA com necessidade de TSR apresentam DRC.

Acredita-se que otimizar o prognóstico de IRA acarretaria em menor incidência de DRC e ESRD. Há discordância quanto aos achados da influência da modalidade de hemodiálise na internação (contínua *vs.* intermitente) e desfechos de longo prazo. Três estudos sugeriram que a TSR contínua reduziria o risco de dependência de diálise. Uma metanálise recente, entretanto, não evidenciou nenhum impacto.

Um risco alarmante de 40% de óbito em 2 anos após alta de pacientes com IRA foi observado. Os *guidelines* do KDIGO recomendam seguimento com nefrologista dentro de 90 dias após a IRA, o que reduz em 24% esse risco de óbito em 2 anos.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Albanese J, Leone M, Garnier F, Bourgoin A, Antonini F, Martin C. Renal effects of norepinephrine in septic and nonseptic patients. Chest. August 2004;126(2):534-9.
2. Bagshaw SM, Delaney A, Jones D, Ronco C, Bellomo R. Diuretics in the management of acute kidney injury: a multinational survey. Contrib Nephrol. 2007;156:236-49.
3. Basu RK, Zappitelli M, Brunner L, et al. Derivation and validation of the renal angina index to improve the prediction of acute kidney injury in critically ill children. Kidney Int. 2014;85(3):659-67.
4. Bell M, Granath F, Schon S, Ekbom A, Martling CR. Continuous renal replacement therapy is associated with less chronic renal failure than intermittent haemodialysis after acute renal failure. Intensive Care Med. 2007;33(5):773-80.
5. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. Lancet. 2012 25;380(9843):756-66.
6. Block CA, Schoolwerth AC. The epidemiology and outcome of acute renal failure and the impact on chronic kidney disease. Semin Dial. 2006;19(6):450-4.
7. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. Kidney Int. 2009;76(4):422-7.
8. Bourgoin A, Leone M, Delmas A, Garnier F, Albanese J, Martin C. Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effects on oxygen variables and renal function. Crit Care Med. 2005;33(4):780-6.
9. Caironi P, Tognoni G, Gattinoni L. Albumin replacement in severe sepsis or septic shock. N Engl J Med. 2014;371(1):84.
10. Chawla LS, Dommu A, Berger A, Shih S, Patel SS. Urinary sediment cast scoring index for acute kidney injury: a pilot study. Nephron Clin Pract. 2008;110(3):c145-50.
11. Dewitte A, Biais M, Petit L, et al. Fractional excretion of urea as a diagnostic index in acute kidney injury in intensive care patients. J Crit Care. 2012;27(5):505-10.
12. Faubel S, Patel NU, Lockhart ME, Cadnapaphornchai MA. Renal relevant radiology: use of ultrasonography in patients with AKI. Clin J Am Soc Nephrol. 2014;9(2):382-94.
13. Finfer S, Bellomo R, McEvoy S, et al. Effect of baseline serum albumin concentration on outcome of resuscitation with albumin or saline in patients in intensive care units: analysis of data from the saline versus albumin fluid evaluation (SAFE) study. BMJ. 2006;333(7577):1044.
14. Friedrich JO, Adhikari N, Herridge MS, Beyene J. Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. Ann Intern Med. 2005;142(7):510-24.
15. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, et al. Initiation strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit. N Engl J Med. 2016;375(2):122-33.
16. Goldberg R, Dennen P. Long-term outcomes of acute kidney injury. Adv Chronic Kidney Dis. 2008;15(3):297-307.
17. Gordon AC, Russell JA, Walley KR, et al. The effects of vasopressin on acute kidney injury in septic shock. Intensive Care Med. 2010;36(1):83-91.
18. Harel Z, Wald R, Bargman JM, et al. Nephrologist follow-up improves all-cause mortality of severe acute kidney injury survivors. Kidney Int. 2013;83(5):901-8.
19. Heung M, Wolfgram DF, Kommareddi M, Hu Y, Song PX, Ojo AO. Fluid overload at initiation of renal replacement therapy is associated with lack of renal recovery in patients with acute kidney injury. Nephrol Dial Transplant. 2012;27(3):956-61.
20. Himmelfarb J, Joannidis M, Molitoris B, et al. Evaluation and initial management of acute kidney injury. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3(4):962-7.
21. Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO). Acute Kidney Injury Work Group: KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Kidney Int Suppl. 2012;2:1-138.
22. Koyner JL, Davison DL, Brasha-Mitchell E, et al. Furosemide stress test and biomarkers for the prediction of AKI severity. J Am Soc Nephrol. 2015; 26(8):2023-31.
23. Kraut JA, Madias NE. Treatment of acute metabolic acidosis: a pathophysiologic approach. Nat Rev Nephrol. October;8(10):589-601.
24. Landoni G, Biondi-Zoccai GG, Tumlin JA, et al. Beneficial impact of fenoldopam in critically ill patients with or at risk for acute renal failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. Am J Kidney Dis. 2007;49(1):56-68.
25. Macedo E, Bouchard J, Soroko SH, et al. Fluid accumulation, recognition and staging of acute kidney injury in critically-ill patients. Crit Care. 2010;14(3):R82.
26. Mahoney BA, Smith WA, Lo DS, Tsoi K, Tonelli M, Clase CM. Emergency interventions for hyperkalaemia. Cochrane Database Syst Rev. 2005;18(2):CD003235.
27. Matsuura R, Srisawat N, Granado RC, et al. Use of the Renal Angina Index in determining acute kidney injury. Kidney Int Rep. 2018;3(3):677-83.
28. Muriithi AK, Nasr SH, Leung N. Utility of urine eosinophils in the diagnosis of acute interstitial nephritis. Clin J Am Soc Nephrol. 2013;8(11):1857-62.

29. Murray P, Mehta R, Shaw A, et al. Potential use of biomarkers in acute kidney injury: report and summary of recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative consensus conference. Kidney Int. 2014;85:513-21.
30. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. N Engl J Med. 2012;367(20):1901-11.
31. Samir J, Paugam C, Futier E, et al. Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidaemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): a multicentre, open--label, randomised controlled, phase 3 trial. Lancet. 2018;pii: S0140-6736(18)31080-8.
32. Siew ED, Peterson JF, Eden SK, et al. Outpatient nephrology referral rates after acute kidney injury. J Am Soc Nephrol. 2012;23(2):305-12.
33. Uchino S, Doig GS, Bellomo R, et al. Diuretics and mortality in acute renal failure. Crit Care Med. 2004;32(8):1669-77.
34. Wiedermann CJ, Dunzendorfer S, Gaioni LU, Zaraca F, Joannidis M. Hyperoncotic colloids and acute kidney injury: a meta-analysis of randomized trials. Crit Care. 2010;14(5):R191.
35. Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association between a chloride-liberal vs chloride--restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. JAMA. 2012;308(15):1566-72.
36. Zarbock A, Kellum JA, Schimidt C, et al. Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: The ELAIN randomized clinical trial. JAMA. 2016;315(20):2190-9.

84
Rabdomiólise

Rodrigo Antonio Brandão Neto
Lucas Oliveira Marino

Pontos importantes

- Rabdomiólise ocorre devido à destruição muscular e pode levar a complicações graves precoces e tardias, como anormalidades hidroeletrolíticas (hipovolemia, hipercalemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia), acidose metabólica, lesão renal aguda, síndrome compartimental e coagulação intravascular disseminada.
- As causas incluem condições traumáticas, medicações e doenças clínicas.
- O achado laboratorial clássico envolve a elevação da creatinofosfoquinase (CPK) com seu posterior declínio após 3 a 5 dias da cessação do estímulo miotóxico.
- A coloração avermelhada da urina secundária à presença de mioglobina é um achado característico, porém frequentemente ausente pelo rápido *clearance* urinário dessa enzima.
- A mioglobinúria é identificada pelo teste positivo para sangue no *dipstick*, todavia sem eritrócitos à microscopia urinária.
- Ressuscitação volêmica vigorosa e precoce é a principal medida a fim de se evitar evolução para lesão renal aguda (LRA). Recomenda-se a todos os pacientes com CPK > 5.000 U/L ou níveis ascendentes em relação ao basal admissional.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

A primeira referência histórica feita à rabdomiólise é uma passagem bíblica no Velho Testamento (Livro dos Números 11:31), em que há a descrição de uma doença aguda e grave acometendo israelitas após ingerirem aves, que provavelmente alimentavam-se com sementes de cicuta. A associação entre a rabdomiólise e lesão renal aguda (LRA) foi estabelecida primeiramente durante a II Guerra Mundial em Londres, por Bywatewrs e Beall, através da observação de pacientes vítimas de bombardeiros alemães. Desde então vários casos de rabdomiólise por causas não traumáticas em vítimas de catástrofe foram descritos. Curiosamente, nos atentados terroristas em Nova York, em 11 de setembro de 2001, houve poucos relatos de LRA secundária à rabdomiólise, o que refletiu nada mais que a fatalidade do evento.

O termo rabdomiólise refere-se à destruição muscular, com liberação de seus componentes celulares na circulação; estes, ao serem filtrados no glomérulo, podem levar à disfunção renal. A definição inicial do Food and Drug Administration (FDA) descrevia rabdomiólise a partir de níveis de CPK acima de 10.000 U/L; mais recentemente, a definição foi modificada para ser considerada apenas quando ocorrer dano secundário em algum órgão (tipicamente lesão renal) associado à elevação das enzimas musculares.

São relatados cerca de 25.000 casos anuais de rabdomiólise nos Estados Unidos. Trata-se de condição potencialmente letal. Dessa forma, é fundamental reconhecê-la precocemente, uma vez que o tratamento permite a recuperação completa do paciente e previne as complicações. A rabdomiólise é uma importante causa de LRA, responsável por cerca de 5% a 7% dos casos de insuficiência renal aguda (IRA) não traumática e 25% de todos os casos de necrose tubular aguda. Por outro lado, a incidência de LRA em pacientes com rabdomiólise está entre 16,5% e 33%.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

A maioria dos pacientes (60%) possui mais de um fator etiológico e em menos de 10% dos casos ne-

nhum fator é identificado. Em um estudo com uma grande série de pacientes hospitalizados com rabdomiólise, as principais causas foram trauma (26%), imobilização (18%), sepse (10%), cirurgia vascular (8%), cirurgia cardíaca (6%). As causas de rabdomiólise podem ser didaticamente divididas em quatro mecanismos principais, explicitados na Tabela 1, mas que incluem:

1. Trauma ou injúria direta.
2. Excesso de atividade muscular.
3. Defeitos enzimáticos hereditários.
4. Outras causas clínicas.

O primeiro grupo, de trauma e injúria direta, usualmente tem apresentação dramática, com paciente com membro esmagado evoluindo com mioglobinúria e lesão renal de rápida evolução; dentro desse grupo ainda se deve relembrar as injúrias causadas por choque elétrico e queimaduras. Procedimentos cirúrgicos que evoluem com compressão muscular prolongada e oclusão vascular também são causas bem definidas dessa afecção.

O excesso de atividade muscular pode causar rabdomiólise normalmente associada a esforços físicos intensos, como maratonas e treinamento militar, em geral confinada aos membros inferiores. É importante lembrar que disfunção renal não ocorre usualmente em pacientes com rabdomiólise secundária a atividade física, exceto quando o paciente apresenta concomitantemente depleção de volume e injúria renal aguda prévia.

Dentro do grupo de doenças genéticas hereditárias, é preciso destacar a doença de McArdle, que consiste em deficiência da miofosforilase levando à produção defeituosa de ATP e causando rabdomiólise. Defeitos na via aeróbica de produção de energia, como a deficiência de carnitinapalmitil-transferase, são também causas potenciais. Outra condição digna de nota são as miopatias mitocondriais, neste caso com lesão muscular ocorrendo principalmente após atividade física.

O grupo de outras causas clínicas de rabdomiólise também apresenta as seguintes subdivisões:

1. Drogas e toxinas.
2. Hipóxia muscular.
3. Doenças endócrinas e metabólicas.
4. Alterações de temperatura.
5. Infecções virais e bacterianas.
6. Causas raras.

Entre as drogas e toxinas, destacam-se:

- Etanol: causa mais comum dentre as drogas e toxinas que causam rabdomiólise. O etanol inibe o acúmulo de cálcio no retículo sarcoplasmático, agride as membranas celulares dos miócitos e inibe a bomba Na-K-ATPase, que mantém a integridade celular. O efeito do etanol é potencializado pelo jejum.
- Estatinas: causa importante de rabdomiólise. Não se sabe ao certo o mecanismo pelo qual isso ocorre. Uma das teorias mais aceitas é a de que as estatinas inibem a ubiquinona (coenzima Q), que é importante na produção de ATP pelas mitocôndrias. A miotoxicidade das estatinas apresenta-se em quatro formas: mialgias, elevações de CPK assintomáticas ou não, miopatia e rabdomiólise. Elevações de CPK menores que 5 vezes o limite superior da normalidade (LSN) são consideradas benignas e não necessitam de maiores cuidados. Miopatia é usualmente definida por valores 10 ou mais vezes elevados em relação ao LSN. Apenas cerca de 0,1% dos pacientes em monoterapia com estatina apresentam miopatia. Usualmente ocorre nas primeiras semanas a meses da introdução da droga, mas podem ocorrer em qualquer momento. As duas estatinas que parecem ter menor associação com miopatias são a pravastatina e a fluvastatina.
- Fibratos: a combinação de estatinas e fibrato implica em aumento de risco de rabdomiólise. Tal combinação deve ser evitada em pacientes idosos (acima de 70 anos), que tomem múltiplas medicações e que tenham disfunção renal.
- Qualquer condição médica que implique períodos prolongados de inconsciência e imobilização pode resultar em injúria muscular e representa causa de rabdomiólise.
- Hipóxia: condições como isquemia de membros, imobilização e picadas de animais peçonhentos podem cursar com mionecrose.
- Doenças endócrinas e metabólicas: principalmente hipotireoidismo e hipertireoidismo. Outras causas raras são feocromocitoma e cetoacidose diabética. Quanto aos distúrbios hidroeletrolíticos, os principais são a hipofosfatemia e a hipocalemia grave.

- Infecções virais ou bacterianas: podem precipitar rabdomiólise, seja por invasão direta ou por geração de toxinas. Influenza A e B são as causas mais comuns, seguidas de HIV, coxsackie, citomegalovírus e picornavírus.
- Alterações de temperatura: hipertermia maligna, síndrome neuroléptica maligna e *heat stroke* podem causar rabdomiólise. Essas síndromes apresentam combinação de febre, hiperatividade muscular e desidratação. A hipertermia maligna, devido ao defeito nos canais de cálcio, apresenta ainda maior potencial de lesão muscular.

O ATP é crítico para as funções musculares. A maioria das causas de rabdomiólise cursa com depleção de ATP, que ocasiona alterações na homeostase dos íons intracelulares, principalmente aumento do cálcio intracelular e, por meio deste, ativação de diversas enzimas, como fosfolipases e proteases. O efeito final é a liberação de constituintes intracelulares tóxicos e radicais livres que provocam lesão da microvasculatura, extravasamento capilar e aumento da pressão intracompartimental.

O paciente pode evoluir com lesão renal aguda por três mecanismos:

- Toxicidade tubular direta da mioglobina: através da porção heme, leva a disfunção e necrose tubular.
- Isquemia renal: devido ao desequilíbrio entre mediadores vasoconstritores e vasodilatadores com efeito final de vasoconstrição renal.
- Obstrução tubular: devido a cilindros formados pelo pigmento de mioglobina.

Infrequentemente, a liberação pelos miócitos lesados de tromboplastina e outras substâncias protrombóticas pode levar ao desenvolvimento de coagulação intravascular disseminada (CIVD), condição, quando presente, também participante da fisiopatologia da LRA.

TABELA 1 Principais causas de rabdomiólise

Mecanismos	Causas
Traumáticos	Politrauma, esmagamento (*crush syndrome*)
	Cirurgia vascular e ortopédica
	Coma, imobilização
	Lesão elétrica de alta voltagem, queimadura de 3º grau
Relacionados a esforço, não traumáticos – oferta insuficiente para suprir a demanda muscular	Esforço físico extremo
	Estado de mal epiléptico
	Delirium tremens, agitação psicomotora
	Miopatias metabólicas
	Hipertermia maligna, síndrome neuroléptica maligna
	Intoxicação por anfetaminas e derivados
	Hipotermia
Não traumáticos e sem esforço	Fármacos: estatinas, colchicina, macrolídeos, ciclosporina, antimaláricos, antipsicóticos, inibidores de protease (antirretrovirais)
	Drogas de abuso: álcool, cocaína, heroína, anfetaminas, LSD
	Toxinas: monóxido de carbono, acidente crotálico, vespa e abelhas
	Infecções virais: Influenza, cocksackie, Epstein-Barr, herpes simples, HIV, citomegalovírus Outras infecções: *Mycoplasma*, piomiosite, *Legionella*, leptospirose, malária, *Salmonella*, estafilococcias e estreptococcias
	Distúrbios hidroeletrolíticos: hipocalemia (< 2,5 mEq/L), hipofosfatemia, hipocalcemia, hipo/hipernatremia
	Condições endócrinas: hipotireoidismo e diabetes
	Miopatias inflamatórias: dermatopolimiosite

ACHADOS CLÍNICOS

O diagnóstico de rabdomiólise baseia-se em um alto grau de suspeição diante do quadro clínico das diversas etiologias citadas. A maior parte dos achados clínicos é inespecífica e a evolução do paciente é dependente do fator precipitante. Uma tríade característica de sintomas da rabdomiólise é composta de mialgia, fraqueza muscular e urina escurecida, contudo metade dos pacientes apresenta-se sem sintomas musculares. A mialgia afeta principalmente grupamentos musculares proximais, como coxa e ombros, além de panturrilhas e músculos dorsais. Podem ocorrer ainda hipersensibilidade, edema e fraqueza muscular. Sintomas sistêmicos, como mal-estar, febre, dor abdominal, náuseas e vômitos também são frequentes. Agitação psico-

motora e confusão mental podem ocorrer em pacientes com síndrome neuroléptica maligna.

Frequentemente, a primeira pista diagnóstica é a mudança de coloração da urina; a presença de heme na urina é sugestiva do diagnóstico, principalmente se o exame de urina 1 não mostra hematúria.

EXAMES COMPLEMENTARES

A principal alteração de exame laboratorial nesses pacientes é a elevação da fosfocreatinoquinase (CPK) sérica. Eleva-se em 2-12 horas após a lesão muscular, atinge níveis máximos em 24-72 horas e, em seguida, declina a taxas constantes próximas de 40-50%/dia. A CPK está difusamente presente na musculatura estriada. Quando a célula muscular é lesada, grandes quantidades de CPK são liberadas na circulação. Como sua degradação é mais lenta que a da mioglobina, a concentração de CPK permanece elevada por mais tempo e de maneira mais consistente. Por conseguinte, a determinação da CPK é melhor que a da mioglobina na avaliação da rabdomiólise. A maioria dos estudos sobre a evolução clínica de pacientes com rabdomiólise determinou como critério de inclusão um nível de CPK maior que 1.000 U/L; hoje, a maioria dos autores considera como critério para o diagnóstico de rabdomiólise a presença de lesão em órgão-alvo, como lesão renal. A presença de elevação da mioglobina sérica e a mioglobinúria indicam lesão muscular, mas são pouco sensíveis para o diagnóstico por conta de sua rápida eliminação renal. A mioglobina passa a ser excretada na urina quando a sua concentração sérica excede 1,5 mg/dL, porém alterações na coloração da urina (avermelhada ou marrom) só ocorrem quando a sua concentração urinária ultrapassa 100 mg/dL. No exame de urina a fita reagente (*dipstick*) é positiva para sangue; entretanto, na avaliação microscópica não há a presença de eritrócitos. O teste de ortotolidina na urina para a detecção de heme não distingue a presença de hemoglobinúria (presente nos casos de hemólise) ou mioglobinúria, sendo reagente para os dois pigmentos. Por outro lado, a ausência de heme na urina não descarta o diagnóstico de rabdomiólise, já que a presença de mioglobinúria vai depender da concentração sérica de mioglobina, que possui meia-vida curta e rápida excreção urinária.

O dano muscular causa liberação de potássio e fósforo na corrente sanguínea. Podem ocorrer rápidas elevações nos níveis séricos desses eletrólitos, usualmente transitórias, uma vez que se segue a sua excreção renal. A persistência dessa elevação usualmente se associa a LRA oligúrica. Devido ao risco de hipercalemia, deve-se solicitar eletrocardiograma (ECG) a todos os pacientes com suspeita de rabdomiólise. A hiperfosfatemia pode alterar o duplo produto cálcio e fósforo e, raramente, ocasionar calcificações patológicas. Hipocalcemia é outra anormalidade eletrolítica nos primeiros dias após o insulto miotóxico, secundária ao influxo de cálcio para os miócitos, à deposição de sais de cálcio e à hiporresponsividade ao paratormônio (PTH). Após a recuperação, ocorre normalização da calcemia pela liberação do cálcio intracelular dos miócitos lesados. Dessa forma, pelo risco de hipercalcemia rebote e pelo fato de a hipocalcemia ser usualmente assintomática, evita-se inicialmente a reposição.

A apresentação de lesão renal nesses pacientes costuma ser dramática; a creatinina costuma estar em níveis desproporcionalmente elevados em relação à ureia devido à sua liberação pela lesão muscular; depois, ocorre elevação desproporcional da ureia devido ao catabolismo das proteínas musculares. Pacientes com necrose tubular aguda costumam apresentar aumentos de creatinina entre 0,4-1,0 mg/dL ao dia; elevações acima de 2,0 mg/dL sugerem o diagnóstico de rabdomiólise, embora possam ocorrer em outros tipos de necrose tubular aguda.

A perda de fluido para o terceiro espaço devido ao influxo de líquido extracelular para os músculos lesados causa hipovolemia e aumenta o risco de LRA. Hiperuricemia pode sobrevir à redução da excreção urinária de ácido úrico e à liberação de purinas pelas células musculares.

Hipoalbuminemia secundária ao extravasamento de proteínas do plasma representa péssimo fator prognóstico. Infelizmente não existem na literatura estudos prospectivos sobre dados clínicos ou laboratoriais preditores do desenvolvimento de LRA ou necessidade de terapia de substituição renal nos pacientes com rabdomiólise, com o intuito de identificar pacientes de alto risco e que mereceriam um suporte terapêutico mais agressivo. Estudos recentes avaliaram a questão retrospectivamente. Os principais determinantes de uma evolução clínica desfavorável seriam uma creatinina inicial maior ou igual a 1,5 mg/dL, e um déficit de base inicial (*base excess*) menor ou igual a –4. Pacientes sem nenhum desses fatores raramente desenvolvem

lesão renal. Aqueles com acidose metabólica e função renal normal, entretanto, apresentam um risco intermediário.

Um estudo publicado em 2013 com mais de 3.500 pacientes internados com níveis de CPK acima de 5.000 U/L avaliou a necessidade de suporte dialítico. Os níveis séricos de CPK demonstraram risco aumentado apenas quando superiores a 40.000 U/L. A incidência de LRA varia entre 15 e 50% nas diferentes séries, mas com risco menor se CPK < 15.000 a 20.000 UI/L na apresentação.

A etiologia da lesão muscular também possui implicação prognóstica. Rabdomiólise associada a síndrome compartimental, sepse e pós-parada cardiorrespiratória apresenta piores desfechos comparativamente a miosite, exercícios e convulsões.

O referido estudo permitiu criar um escore, apresentado na Tabela 2, para predizer LRA com necessidade de terapia de substituição renal e óbito em pacientes com lesão muscular. A utilização desse escore permite uma capacidade de predição mais acurada, muito embora ainda necessite de mais estudos para sua validação clínica. Pacientes com < 5 pontos apresentam risco de óbito ou diálise de 2,3%, enquanto aqueles com > 10 pontos possuem risco de óbito ou diálise de 61%. O valor de corte de 5 pontos tem valores preditivos negativo e positivo de 98% e 27%, respectivamente.

TABELA 2 Escore de risco para predizer necessidade de diálise em pacientes com lesão muscular

Variável		Pontuação
Idade (anos)	> 50 a ≤ 70	1,5
	> 70 a ≤ 80	2,5
	> 80	3
Gênero	Feminino	1
Creatinina inicial (mg/dL)	1,4-2,2	1,5
	> 2,2	3
Cálcio total inicial (mg/dL)	< 7,5	2
CPK inicial (UI/L)	> 40.000	2
Causa de base	Diferente de convulsão, síncope, exercício, estatina ou miosite	3
Fósforo inicial (mg/dL)	4-5,4	1,5
	> 5,4	2
Bicarbonato (mEq/L)	< 19	2

CPK: creatinofosfoquinase.

A síndrome compartimental é uma complicação grave da rabdomiólise, principalmente após a fase de ressuscitação volêmica, quando ocorre maior acúmulo de líquido extracelular nos músculos. O aumento da pressão dentro de um compartimento fechado ameaça a viabilidade de nervos e músculos ali contidos. Assim, a avaliação da pressão compartimental em membros com edema significativo e rabdomiólise é necessária.

A Tabela 3 resume exames universalmente necessários na suspeita de rabdomiólise.

TABELA 3 Exames necessários em pacientes com suspeita de rabdomiólise

▪ CPK: outras enzimas musculares (aldolase, transaminases, DHL) estão elevadas, mas não necessitam ser rotineiramente dosadas
▪ Urinálise (*dipstick* + microscopia): positiva para "heme" no *dipstick*, porém ausência de hemácias à microscopia
▪ Hemograma completo
▪ Ureia/creatinina, sódio, potássio, cálcio, fósforo e ácido úrico
▪ Eletrocardiograma

CPK: creatinofosfoquinase; DHL: desidrogenase láctica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Outras patologias que cursam com alterações que simulam mioglobinúria entram necessariamente no diagnóstico diferencial. Essas alterações incluem:

- Hemoglobinúria paroxística noturna.
- Hemólises intravasculares.
- Porfiria intermitente aguda.
- Doença hepática com colúria.
- Infecções.

TRATAMENTO

O objetivo primário é a prevenção de fatores que causam a LRA, isto é, depleção de volume, obstrução tubular, acidúria e liberação de radicais livres. Para tanto, com o intuito de se obter um fluxo urinário constante, são necessários:

- Hidratação: a administração adequada de fluidos é a mais importante medida do tratamento. O sequestro de líquidos pelo músculo lesado pode resultar em hipovolemia, que deve ser prevenida pela administração agressiva de fluidos intravenosos. O volume de fluidos necessário pode chegar a 10 a 14 L/dia ou mais. Em série de 200 pacientes publica-

da em 1994, a prescrição de solução de hidratação em até 12 horas após a injúria muscular diminuiu o risco de desenvolver LRA em comparação com pacientes que a recebiam somente após esse período (2,5% dos pacientes no grupo hidratação precoce desenvolveram LRA vs. 21,7% no outro grupo). A cada 25 pacientes tratados, ocorreu uma morte a menos no grupo que recebeu hidratação precoce (mortalidade 0,8% vs. 4,8%, respectivamente). O estudo de Sinnert mostrou que a hidratação nas primeiras 6 horas após a injúria preveniu a ocorrência de LRA em 100% dos casos. A solução de hidratação de escolha é motivo de extenso debate. Nenhum estudo comparou diretamente a eficácia e segurança de diferentes tipos e taxas de reposição de fluidos, bem como a comparação entre soluções liberais (soro fisiológico) e restritas (ringer lactato e acetato, por exemplo) em cloro. Argumenta-se, contudo, que o ringer lactato pode ser uma boa opção por diminuir a necessidade de reposição de bicarbonato. Atentar, porém, que essa solução apresenta concentração de potássio de 4 mEq/L e convém evitá-la na presença ou risco de hipercalemia. A taxa de reposição intuitivamente varia conforme a causa da rabdomiólise. Recomenda-se, em princípio, reposição volêmica vigorosa, a taxas iniciais de cerca de 1-2 L/hora até a obtenção de débito urinário adequado (200-300 mL/hora) e estabilização hemodinâmica. Após isso, reduz-se a velocidade de infusão para 100 a 200 mL/hora. Os níveis séricos de CPK se correlacionam diretamente com o grau de lesão muscular, de modo que concentrações > 5.000 U/L identificam pacientes com maior risco de LRA. Dessa forma, no caso de níveis estáveis de CPK abaixo de 5.000 U/L pode-se prescindir da hidratação venosa, uma vez que o risco de LRA é baixo. Ressalta-se, entretanto, que medidas seriadas de CPK são encorajadas, uma vez que a primeira dosagem abaixo de 5.000 U/L não necessariamente exclui níveis plasmáticos ascendentes da enzima.

- Alcalinização da urina: o objetivo é manter um pH urinário > 6,5. Cerca de 100 mL de solução de bicarbonato a 8,4% são usados concomitantemente a cada hora. Podem ser prescritos 100-150 mEq de bicarbonato de sódio 8,4% em 1.000 mL de solução glicosada como opção para hidratar e alcalinizar ao mesmo tempo. A alcalinização da urina em teoria pode diminuir a toxicidade dos pigmentos musculares nos túbulos renais, mas a evidência de que isso de fato ocorre é pobre e se baseia em apenas um estudo. São condições necessárias para iniciar o bicarbonato: pH arterial < 7,5, bicarbonato sérico < 30 mEq/L e ausência de hipocalcemia. Interrompe-se a alcalinização caso o pH urinário mantenha-se abaixo de 6,5 mesmo após 4 horas de reposição, hipocalcemia ou caso os níveis séricos de CPK tenham se reduzido abaixo de 5.000 U/L.
- Manitol: somente após a obtenção de fluxo urinário adequado pode ser adicionado manitol ao regime de administração de fluidos. Considera-se sua utilização em pacientes com elevação substancial de CPK (> 30.000 U/L), muito embora mesmo nessas circunstâncias o benefício concreto não esteja estabelecido. Não se recomenda administração rotineira, uma vez que se associa a risco de hipovolemia (perda de água livre) e hiperosmolaridade. Os benefícios potenciais teóricos seriam: aumento do fluxo sanguíneo renal e da taxa de filtração glomerular; mobilização de líquidos do compartimento intersticial e redução do edema muscular; prevenção da obstrução tubular por mioglobina e diminuição da ação de radicais livres. Ressalta-se que o manitol não deve ser utilizado com o intuito de se atingir o débito urinário alvo e oligoanúria é uma contraindicação à sua administração. Prescrevem-se 50 mL de manitol a 20% em cada litro de solução isotônica de ressuscitação, na dose total de 1 a 2 g/kg/dia com velocidade de infusão de 5 g/hora. Monitoriza-se o *gap* osmolar e suspende-se a reposição caso exceda 55 mOsm/kg.
- Diuréticos de alça: não apresentam impacto positivo ou negativo no desenvolvimento e nos desfechos da LRA. Orienta-se utilização criteriosa apenas em casos de hipervolemia.
- Acetazolamida: foi benéfica em uma série de casos. Como esse achado não foi confirmado em outros estudos, não é recomendado o seu uso nesses pacientes.

- Diálise: não se recomenda o suporte dialítico com o intuito de remover a mioglobina e evitar a progressão para LRA. Pacientes que permanecem oligoanúricos a despeito do tratamento instituído devem ser avaliados quanto à ocorrência de LRA estabelecida e eventual início de terapia de substituição renal que, via de regra, não difere das indicações clássicas (hipervolemia, acidemia, hipercalemia e uremia). Na maioria dos pacientes, a função renal é recuperada ao menos parcialmente. A diálise peritoneal habitualmente não é suficiente para o adequado controle metabólico e, portanto, recomenda-se a hemodiálise clássica ou eventualmente até altas doses de métodos contínuos (hemofiltração ou hemodiafiltração venovenosa contínua).

A Tabela 4 resume as medidas para o tratamento da rabdomiólise.

COMPLICAÇÕES

Hipercalemia é uma complicação comum e necessita de tratamento agressivo. A hipocalcemia que ocorre no início do tratamento raramente necessita de tratamento, exceto se o paciente apresentar sintomas relacionados. Hipercalcemia pode ocorrer posteriormente na fase de recuperação devido ao aumento do paratormônio (PTH) e do calcitriol (1,25-dihidroxivitamina D), e pode ser grave sobretudo se houver reposição de cálcio na fase de hipocalcemia.

Piora progressiva de função renal com necessidade de suporte dialítico, síndrome compartimental e coagulação intravascular disseminada são graves complicações com potencial de êxito letal.

INDICAÇÕES DE INTERNAÇÃO, TERAPIA INTENSIVA E SEGUIMENTO

Todos os pacientes com miopatia grave com CPK > 30.000 U/L têm indicação de iniciar o tratamento no departamento de emergência e pacientes com disfunção renal e anormalidades eletrolíticas graves podem necessitar de internação em UTI. O seguimento é dependente da causa de base, mas a maior parte dos pacientes apresenta recuperação total de função renal.

TABELA 4 Medidas clínicas para prevenir a injúria renal aguda em pacientes com rabdomiólise

Intervenção	Prescrição	Indicações	Alvos e ressalvas
Fluidoterapia*	Inicial: SF 0,9% 1-2 L/hora# Ajustar conforme débito urinário e sinais de congestão	↑ risco para IRA (CPK > 5.000 UI/L ou em ascensão, independentemente do valor inicial)	Alvo: débito urinário 200-300 mL/h INTERROMPER: queda da CPK para níveis < 5.000 UI/L
Bicarbonato	$NaHCO_3$ 8,4% 150 mL + SG 5% 1.000 mL: infundir a 200 mL/h	CPK > 5.000 UI/L ou lesão muscular grave + CPK em ascensão	Alvo: $pH_{urinário}$ > 6,5 INTERROMPER: $pH_{urinário}$ < 6,5 mesmo após 4 horas de reposição; ou hipocalcemia sintomática; ou pH > 7,5; ou Bic > 30 mEq/L; ou queda da CPK para níveis < 5.000 UI/L CUIDADO: monitorizar cálcio de 2/2 horas
Manitol	Não utilizamos de rotina. Apresentação: manitol 20% → adicionar 50 mL/L de solução salina Dose 1-2 g/kg/dia	Considerar em casos com CPK > 30.000 UI/L E com débito urinário adequado (> 200 mL/h); benefício ainda assim questionável	Não deve ser utilizado com o intuito de se atingir o débito urinário alvo! CONTRAINDICAÇAO: oligoanúria INTERROMPER: gap osmolar > 55 mOsm/kg
Diuréticos de alça – furosemida	Não utilizamos de rotina, salvo na vigência de congestão	Diuréticos de alça não possuem impacto na evolução da IRA	Podem piorar a hipocalcemia pelo efeito calciúrico. Recomendamos utilização criteriosa

* Não há estudos comparando diretamente a eficácia do tipo de fluido a ser utilizado (soluções balanceadas vs. cloretadas). A decisão deve ser individualizada.
A velocidade de infusão não é uma regra rígida e varia conforme a causa da rabdomiólise, comorbidades de base limitantes à oferta de fluido e sinais clínicos de congestão.
CPK: creatinofosfoquinase; IRA: insuficiência renal aguda.

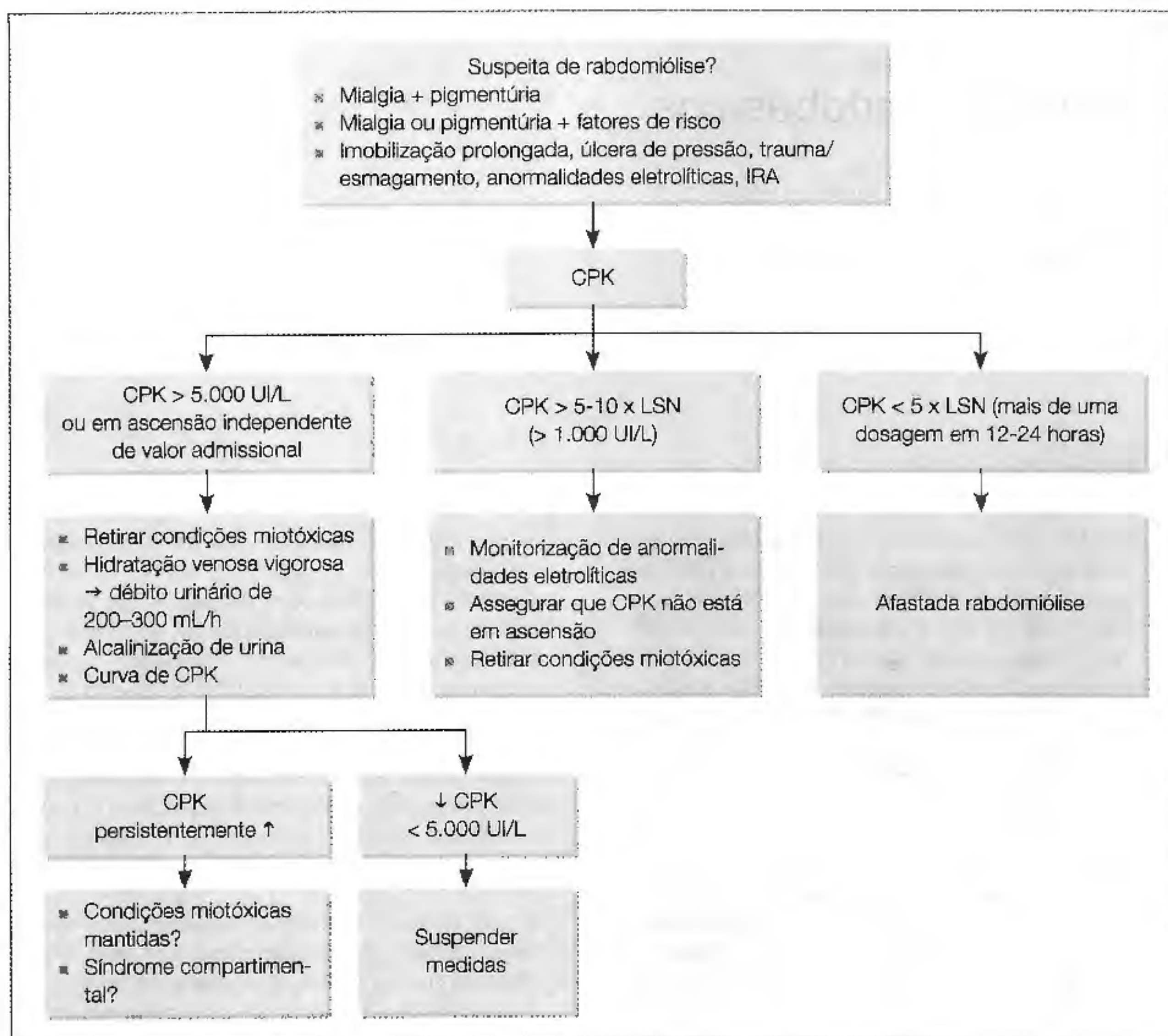


FIGURA 1 Rabdomiólise.
CPK: fosfocreatinoquinase; IRA: injúria renal aguda; LSN: limite superior da normalidade.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Allison RC, Bedsole L. The other medical causes of rabdhomyolysis. Am J Med Sci. 2003;326(2):79-88.
2. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolisis and acute kidney injury. N Engl J Med. 2009 Jul 2;361(1):62-72.
3. Chatzizisis YS, Misirli G, Hatzitolios AI, Giannoglou GD. The syndrome of rhabdomyolisis: complications and treatment. Eur J Intern Med. 2008;19:568.
4. Counselman FL, Lo BM. Rhabdomyolysis. In: Tintinalli JE. Emergency medicine: American Colllege of Physicians. 8. ed. New York: McGraw Hill; 2016.
5. Eustace JA. Prevention and treatment of heme pigment-induced acute kidney injury. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 15 maio 2018.
6. Khan FY. Rhabdomyolisis: a review of the literature. Neth J Med. 2009;67:272.
7. McMahon GM, Zeng X, Waikar SS. A risk prediction score for kidney failure or mortality in rhabdomyolisis. JAMA Intern Med. 2013;173:1821.
8. Miller ML. Clinical manifestations and diagnosis of rhabdomyolisis. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltnam, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 15 maio 2018.
9. Paresh R. Rhabdomyolysis. Emergency Medicine Practice. 2012;14(3).
10. Sever MS, Vanholer R, Lameire N. Medical progress: management of crush related injuries after disasters. N Engl J Med. 2006;354:1052-63.
11. Sinert R, Kohl L, Rainone T, Scalea T. Exercise induced rhabdomyolysis. Ann Emerg Med. 1994;23:1301-6.
12. Vaholder R, Sever MS, Erek E, Lameire N. Rhabdomyolysis. J Am Soc Nephrol. 2000;11:1553-61.
13. Wilhelm-Leen ER, Winkelmayer WC. Predicting the outcomes of rhabdomyolisis: a good starting point. JAMA Intern Med. 2013;173:1828.

Distúrbios acidobásicos

Patrick Aureo Lacerda de Almeida Pinto
Carine Carrijo de Faria
Lucas Oliveira Marino

Pontos importantes

- A gasometria arterial é o método padrão-ouro para avaliação da oxigenação, ventilação e do *status* acidobásico de pacientes graves, porém é necessário que ela seja interpretada de maneira correta e correlacionada com os dados clínicos.
- A gasometria venosa permite uma estimativa confiável do pH e do bicarbonato (HCO_3) arterial, e pode ser usada como substituto, quando o intuito é medir o pH e o HCO_3 em pacientes hemodinamicamente estáveis.
- Uma anormalidade acidobásica significativa pode ser um indicador precoce de grave processo patológico de base que requer intervenção agressiva.
- Diversas ferramentas analíticas têm sido utilizadas na interpretação da bioquímica acidobásica. A relação matemática entre HCO_3 e $PaCO_2$ é utilizada de modo universal na assistência à beira do leito.
- A abordagem com ânion gap corrigido é, na maioria dos casos, efetiva na determinação da natureza dos distúrbios metabólicos e de simples aplicabilidade.
- A maioria dos distúrbios acidobásicos não se beneficia da simples correção do pH; ao contrário disso, o médico emergencista deve focar na detecção da causa daquele distúrbio e atuar no sentido de corrigir essa condição.
- A reposição isolada de bicarbonato de sódio não é uma opção terapêutica com robusta evidência capaz de corrigir a essência do distúrbio. Do contrário, pode acarretar hipervolemia, sobrecarga de sódio, redução do cálcio iônico e acidose intracelular.
- Em pacientes com alcalose metabólica, recomenda-se corrigir o déficit volêmico e o de potássio, antes de qualquer outra medida terapêutica. Caso a alcalose persista, pode-se considerar a administração de acetazolamida.
- Os distúrbios acidobásicos são facilmente caracterizados se abordados de maneira sistemática.

INTRODUÇÃO

A gasometria arterial é um dos exames mais solicitados em sala de emergência, e, apesar de não existir nenhum ensaio clínico randomizado que testou o benefício de seu uso em ambiente de UTI/sala de emergência, parece ser o único teste que consegue dar o diagnóstico preciso do distúrbio acidobásico do paciente. Até os anos 1960, os médicos não eram capazes de dar o diagnóstico de hipoxemia até que houvesse cianose. O desenvolvimento na década de 1950 dos eletrodos polarográficos para detecção de oxigênio (O_2), por Clark, e de dióxido de carbono (CO_2), por Severinghaus e Bradley, permitiram a mensuração das pressões parciais de oxigênio (pO_2) e de gás carbônico (pCO_2). Quando interpretada de maneira correta, a gasometria passa a ser a principal ferramenta no diagnóstico e no manejo das insuficiências respiratórias e metabólicas no paciente crítico.

INDICAÇÕES PARA COLETA DE GASOMETRIA ARTERIAL

Não existe nenhuma diretriz publicada, até o momento, com recomendações ou indicações de coleta da gasometria arterial. É provável que muitas gasometrias sejam solicitadas de maneira desnecessária, expondo o paciente a um procedimento

bastante doloroso. O uso da oximetria de pulso fez que a coleta de gasometrias para monitorização da oxigenação fosse desnecessária na maioria dos casos. Além do mais, a gasometria venosa pode ser usada para estimar o pH e o bicarbonato $(HCO_3)^-$ arterial, porém não tem valor na estimativa da medida do pCO_2 e do pO_2, e não deve ser utilizada nesse intuito. A gasometria precisa ser realizada, a princípio, em pacientes para os quais há suspeita de distúrbios respiratórios ou metabólicos, com pacientes com suspeita de intoxicação exógena, rebaixamento do nível de consciência, instabilidade hemodinâmica, submetidos a intubação orotraqueal ou, como regra geral, todo paciente potencialmente grave que dá entrada na sala de emergência. Além da dosagem de pH, pCO_2, pO_2, HCO_3 e excesso de base (BE), alguns aparelhos de gasometria também são capazes de realizar dosagem de eletrólitos, carboxi-hemoglobina, metaemoglobina e lactato.

OBTENÇÃO DA GASOMETRIA ARTERIAL

Amostras de sangue arterial podem ser colhidas por punção arterial ou através de cateteres arteriais (usados em geral para monitorização da pressão arterial). A punção arterial geralmente é realizada na artéria radial, porém, quando o pulso radial não é palpável, as artérias braquiais ou femorais são opções alternativas. Complicações relacionadas à punção arterial não são comuns, podendo haver dor no local da punção e formação de hematoma. Laceração arterial, trombose, isquemia da extremidade e formação de aneurisma são raras, mas são complicações graves.

A pressão parcial de oxigênio (PaO_2), a pressão parcial de dióxido de carbono ($PaCO_2$) e o pH são medidos de maneira direta com eletrodos-padrão e analisadores digitais. A saturação de oxigênio (SaO_2) é calculada a partir da curva de dissociação da hemoglobina ou pode ser medida diretamente com um co-oxímetro. O bicarbonato (HCO_3) é calculado usando a equação de Henderson-Hasselbach:

$$pH = pKa + \log \{[HCO_3] / [CO_2]\}$$

onde pKa é o logaritmo negativo da constante de dissociação do ácido carbônico.

O BE é definido como a quantidade de ácido forte necessária para titular o sangue a um pH de 7,4 com uma $PaCO_2$ de 40 mmHg a 37°C. Então, o BE "elimina" o componente respiratório do distúrbio acidobásico e identifica a contribuição metabólica a ser interpretada com o pH e a concentração de $[H^+]$. Assim como o BE, o bicarbonato-padrão (*standard* HCO_3) é calculado a partir de uma $PaCO_2$ de 40 mmHg. Apesar do HCO_3 e do BE nos ajudarem a dar o diagnóstico de acidose metabólica, eles oferecem poucas pistas a respeito da fisiopatologia do processo que gerou o distúrbio.

Assim como qualquer teste diagnóstico, é importante que a amostra seja coletada e processada corretamente. Erros na calibragem do aparelho e contaminação dos eletrodos com proteínas ou outros fluidos podem alterar os resultados. Heparina é comumente adicionada para prevenir que as amostras coagulem. A presença de outros líquidos na amostra pode reduzir a $PaCO_2$ de maneira significativa. Deve-se evitar a presença de bolhas de ar na amostra, pois isso pode aumentar de modo falso a PaO_2. Alguns pontos devem ser considerados antes de obter as amostras de sangue para evitar erros na interpretação da gasometria:

- Demora para análise após coleta: o sangue é um tecido vivo, então o O_2 é consumido e o CO_2 é produzido constantemente. A glicólise, realizada pelas hemácias, produz ácido lático e altera o pH. Aumentos significantes de $PaCO_2$ e reduções de pH são observadas quando as amostras de sangue são deixadas em temperatura ambiente por mais de 20 min. Caso não seja possível o envio imediato para o laboratório, recomenda-se estocar as amostras em gelo, o que aumenta o intervalo para processamento em até 2 h.
- A presença de heparina em excesso na amostra pode alterar $PaCO_2$, PaO_2, BE e HCO_3, sem alterar o pH. Estima-se que 0,05 mL de heparina seja suficiente para anticoagular uma amostra de 1 mL de sangue.
- Caso o paciente esteja sob ventilação mecânica (invasiva ou não invasiva), deve-se aguardar de 10-30 min para solicitar uma gasometria. É o tempo necessário para que as trocas gasosas se reestabeleçam, após alguma alteração nos parâmetros ventilatórios.
- Pontos que levantam a suspeita de amostra inadvertidamente venosa:
  - Não se observa o enchimento instantâneo da seringa de gasometria.

- O resultado da análise dos gases não é compatível com o cenário clínico.
- A PaO_2 é inesperadamente muito baixa e a $PaCO_2$ é muito alta.
- A saturação de O_2 na oximetria de pulso é maior que a medida na gasometria.

ANÁLISE DA GASOMETRIA ARTERIAL

A gasometria arterial nos dá uma análise rápida e acurada da oxigenação, da ventilação e do *status* acidobásico do paciente. Esses três processos estão intimamente correlacionados, e qualquer alteração em um deles irá repercutir nos outros dois. Para facilitar o entendimento, neste capítulo vamos nos deter à interpretação do *status* acidobásico. As alterações relacionadas à oxigenação e à ventilação serão discutidas no Capítulo "Insuficiência respiratória aguda".

Uma dieta normal gera ácidos voláteis (CO_2) a partir do metabolismo dos carboidratos, e ácidos não voláteis (fixos) a partir do metabolismo das proteínas. O objetivo do mecanismo de homeostase do organismo é manter o pH em uma faixa estreita. Essa homeostase é alcançada a partir da interação entre pulmões, rins e tampões sanguíneos. A ventilação alveolar permite a excreção de CO_2. Os rins reabsorvem o HCO_3 filtrado, pois qualquer perda de bicarbonato na urina leva a um balanço positivo de H^+. Além disso, os rins excretam os ácidos (H^+) gerados a partir do metabolismo das proteínas ingeridas na dieta. Quase metade desses ácidos são excretados na forma de ácidos tituláveis (p. ex.: ácido fosfórico e sulfúrico), e o restante é excretado na forma de amônio (NH_4^+). O pH sanguíneo é determinado pela ocorrência desses processos fisiológicos e os sistemas tampão presentes no organismo.

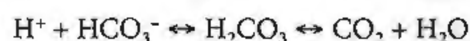
A história da interpretação do equilíbrio acidobásico está entrelaçada com a evolução das definições dos ácidos. Em 1950, bioquímicos combinaram a equação de Henderson-Hasselbach e a definição de um ácido de Bronsted-Lowry para desenvolver a abordagem atual centrada no íon bicarbonato. Stewart reuniu as ideias pré-1950 até a década de 1970, incluindo a definição de ácido de Van Slyke, e também usou leis da físico-química para proporcionar uma nova abordagem aos distúrbios acidobásicos. Tal abordagem usa a diferença dos íons fortes (*strong ion difference*, SID) e a concentração dos ácidos fracos (em especial, albumina), levando o bicarbonato (HCO_3) a um grau de menor importância com relação a ser um indicador do distúrbio acidobásico.

A SID não é idêntica ao ânion-gap (AG) e leva em consideração o lactato; apesar disso, eles compartilham vários parâmetros e os resultados tendem a ser próximos. A SID normal ainda não foi muito bem estabelecida, porém um valor aceitável é entre 40-42 mEq/L. Conforme a SID se aproxima de zero, os ânions se acumulam e os ácidos aumentam. Essa abordagem permite um modelo físico-químico que explica a acidose hiperclorêmica, secundária à infusão de soro fisiológico 0,9%, e a alcalose sistêmica da hipoalbuminemia (interpretada como um ácido fraco).

$$SID = ([Na^+] + [K^+] + [Ca_2^+] + [Mg_2^+]) - \\ - ([Cl^-] + [lactato])$$

A maioria dos clínicos usa a teoria baseada em bicarbonato para o manejo e o diagnóstico dos distúrbios acidobásicos. Essa abordagem é mais fácil de entender e mais prática para o uso diário. Além do mais, não há evidência robusta de que o método de Stewart seja clinicamente superior àquele baseado no bicarbonato. A equação de Henderson-Hasselbach descreve a inter-relação entre $PaCO_2$, pH e HCO_3. O HCO_3 é controlado principalmente pelos rins e pelos tampões sistêmicos. Os pulmões controlam os níveis de $PaCO_2$ regulando os níveis ácidos voláteis (ácido carbônico) no sangue. Os sistemas tampão podem agir em frações de segundo para prevenir alterações do pH sanguíneo. O sistema respiratório leva de 1-15 min, e os rins levam de vários minutos a dias para reajustar a concentração de H^+ do organismo. A tendência é que alterações primárias da respiração (alterações na $PaCO_2$) façam que o organismo gere uma resposta metabólica compensatória (alteração secundária do HCO_3), assim como alterações primárias metabólicas (alterações do HCO_3) gerem respostas respiratórias compensatórias (alteração na $PaCO_2$).

Um dos principais sistemas responsáveis pela manutenção desse equilíbrio é o tampão bicarbonato – dióxido de carbono.



$$H^+ + HCO_3^- \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow CO_2 + H_2O$$

No geral, as respostas compensatórias do organismo e dos sistemas tampão têm o intuito de

tentar trazer o pH para uma faixa normal ou próxima do normal. Um exemplo de resposta seria o caso de um paciente diabético com acúmulo de cetoácidos (cetoacidose diabética). Esse acúmulo causa uma redução nas concentrações de bicarbonato extracelular, fazendo que o pH reduza, e isso leva à ativação dos quimiorreceptores da medula, desencadeando o aumento do *drive* respiratório, na tentativa de eliminar o CO_2 que funciona como ácido tampão. Quando a concentração de CO_2 reduz, a relação entre HCO_3 e CO_2 ganha um novo ponto de equilíbrio e o pH tende a voltar ao normal. Essa correlação é descrita na equação de Henderson-Hasselbach.

$$pH = pKa + \log \{[HCO_3] / [CO_2]\}$$

Tal equação pode ser simplificada removendo as constantes. Temos, então, a seguinte correlação:

$$pH = HCO_3/PaCO_2 \ (\sim \text{rim/pulmão}).$$

O grau da resposta compensatória em uma acidose metabólica simples pode ser predito a partir da seguinte equação: $PaCO_2 = (1{,}5 \times [HCO_3^-]) + 8 \pm 2$. Logo, em um paciente com acidose metabólica e HCO_3 de 12 mmol/L é esperando que tenha uma $PaCO_2$ entre 24 e 28. Valores de $PaCO_2$ menores que 24 ou maiores que 28 definem um distúrbio misto (acidose metabólica com alcalose respiratória e acidose metabólica com acidose respiratória, respectivamente). Respostas compensatórias em distúrbios metabólicos primários alteram a $PaCO_2$ na mesma direção que a alteração do HCO_3, assim como a compensação de distúrbios primariamente respiratórios altera o HCO_3 na mesma direção que a alteração do $PaCO_2$ (p. ex.: acidose respiratória aumenta o $PaCO_2$, logo a resposta compensatória será o aumento do bicarbonato, ou então na alcalose metabólica existe aumento do HCO_3, logo a resposta será o aumento da $PaCO_2$).

O ÂNION GAP

Segundo o princípio da neutralidade eletroquímica, o total de cátions deve ser igual ao total de ânions. Logo, se levarmos em consideração os ânions e os cátions em geral medidos e subtrairmos um do outro, um número fixo deve ser alcançado. Os cátions medidos comumente estão em excesso, e matematicamente esse "gap" é preenchido por ânions não mensurados, garantindo a neutralidade eletroquímica. O ânion gap não existe de fato; o que chamamos de ânion gap, na realidade, se trata de um índice que quantifica os íons que não costumamos medir. Ele é calculado da seguinte forma:

$$\text{Ânion gap} = [Na] - ([Cl] + [HCO_3^-]):$$
$$\text{normal } 10 \pm 2 \text{ mEq/L}$$

Os ânions não medidos incluem as proteínas plasmáticas (p. ex.: albumina), fosfato, sulfato e ânions orgânicos. Quando ânions ácidos se acumulam no líquido extracelular, como acetoacetato e lactato, o ânion gap aumenta, resultando em acidose de ânion gap aumentado. Um aumento do ânion gap é mais comumente por conta do aumento nos ânions não medidos do que de redução de cátions não medidos (p. ex.: cálcio, magnésio, potássio). É possível que haja redução do ânion gap em algumas situações, como (1) aumento dos cátions não medidos; (2) adição de cátions anormais ao sangue, como lítio (intoxicação por lítio) ou imunoglobulinas (discrasia de células plasmocitárias); (3) redução da concentração plasmática de albumina (síndrome nefrótica); (4) hiperviscosidade e/ou hiperlipidemia, que pode levar a medições inadequadas de sódio e cloro.

Em situações em que a albumina plasmática está normal, um ânion gap alto ocorre por conta de ácidos não clorados inorgânicos (fosfato, sulfato), orgânicos (lactato, cetoácidos, ácidos urêmicos), exógenos (salicilato ou toxinas produtoras de ácidos orgânicos) ou outros ânions não identificáveis. Doenças críticas são tipicamente associadas com uma queda rápida da concentração de albumina plasmática. A albumina é um fator importante para manutenção do ânion gap "normal". Logo, a queda dos níveis plasmáticos de albumina faz que o ânion gap tenda a reduzir, ou tenha um efeito alcalinizante no plasma. Assumindo um ânion gap normal de 10 em paciente normoalbuminêmico, esse valor deve ser corrigido se houver hipoalbuminemia. A queda na concentração sérica de albumina em 1 g/dL (abaixo do valor normal de 4,5 g/dL) deve corrigir o ânion gap, aumentando em 2,5. Logo, para interpretar de maneira adequada o ânion gap em um paciente hipoalbuminêmico, é necessário corrigi-lo para uma concentração normal de albumina. Por exemplo: no caso de um paciente com albumina de 2,5 (2 pontos abaixo do normal) e um ânion

gap não corrigido de 15, deve-se realizar a correção adicionando 5 ao ânion gap antigo; logo, o ânion gap corrigido será 15 + 5 = 20 mmol/L.

ABORDAGEM DOS DISTÚRBIOS GUIADA POR PASSOS

TABELA 1 Abordagem guiada por passos

1.	História e exame físico
2.	Obtenha gasometria arterial e eletrólitos simultaneamente
3.	Cheque se os valores estão nas faixas normais
4.	Identifique o distúrbio primário
5.	Calcule a compensação esperada
6.	Calcule os gaps A. Ânion gap e delta (AG)/delta (BIC) B. Gap osmolar

Primeiro passo. Estabeleça uma história e um exame físico

Uma anamnese bem realizada pode dar pistas essenciais para a causa do distúrbio acidobásico. Por exemplo, pacientes que se apresentam com gastroenterite manifestada por diarreia tipicamente têm acidose metabólica de ânion gap normal pela perda excessiva de líquido contendo HCO_3. Pacientes com histórico de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) comumente têm acidose respiratória crônica pela retenção de CO_2.

TABELA 2 Distúrbios correspondentes a cada apresentação clínica

Apresentação clínica	Distúrbio acidobásico associado
Embolia pulmonar	Alcalose respiratória
Choque/hipotensão	Acidose metabólica
Sepse	Acidose metabólica/alcalose respiratória
Vômitos	Alcalose metabólica
Diarreia	Acidose metabólica
Disfunção renal	Acidose metabólica
Cirrose	Alcalose respiratória
Gravidez	Alcalose respiratória
Uso de diuréticos	Alcalose metabólica
Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)	Acidose respiratória
Cetoacidose diabética	Acidose metabólica
Intoxicação por metanol	Acidose metabólica
Expansão volêmica com SF 0,9%	Acidose metabólica

SF: soro fisiológico.

Segundo passo. Solicite simultaneamente a gasometria arterial e o perfil metabólico/hidroeletrolítico

As alterações metabólicas e hidroeletrolíticas podem dar pistas para o diagnóstico etiológico do distúrbio acidobásico (p. ex.: hiperglicemia na cetoacidose diabética, lactato aumentado na sepse, hipercalemia e ureia aumentada na disfunção renal).

Terceiro passo. Cheque se os valores estão nas faixas esperadas

Valores normais descritos na Tabela 3.

Quarto passo. Identifique o distúrbio primário

Verifique se o paciente está acidêmico (pH < 7,35) ou alcalêmico (pH > 7,45), e depois identifique se o distúrbio é primariamente metabólico (quando existe alteração do HCO_3) ou respiratório (quando existe alteração da $PaCO_2$). Cheque os possíveis resultados na Tabela 4. Lembre-se de que pH dentro da faixa de normalidade não exclui distúrbios acidobásicos (veja adiante em distúrbios mistos).

Quinto passo. Calcule a compensação esperada

Qualquer alteração no equilíbrio acidobásico determina uma resposta compensatória por ambos os pulmões e/ou rins. A resposta compensatória tem por objetivo alterar a $PaCO_2$ e o HCO_3, de forma que a nova razão entre esses dois valores normalize o pH. Essa compensação é previsível e as respostas adaptativas foram quantificadas por modelo experimental e listadas na Tabela 5. Nesse momento, determine se a resposta compensatória está dentro dos níveis esperados para aquele distúrbio. Caso esteja fora do intervalo esperado, existe um distúrbio acidobásico associado.

Sexto passo. Calcule os gaps

6a. Calcule o ânion gap

Em acidoses de ânion gap aumentado, os ácidos se dissociam em H^+ e o ânion não medido. O H^+ é tamponado pelo HCO_3 e o ânion não mensurado se acumula no plasma, resultando em um aumento do ânion gap. Já nas acidoses de ânion gap normal, o aumento da concentração de H^+ é acompanhado pelo aumento do cloro (um ânion mensurado); logo, não há alteração do ânion gap. Os distúrbios acidobásicos comumente se apresentam como 2 ou 3

TABELA 3 Valores normais

	Média	1 desvio-padrão	2 desvios-padrão
$PaCO_2$ (mmHg)	40	38-42	35-45
pH	7,40	7,38-7,42	7,35-7,45
HCO_3 (mEq/L)	24	23-25	22-26

TABELA 4 Identificação do distúrbio primário

Distúrbios acidobásicos	Critérios
Acidose respiratória	$PaCO_2$ > 45 mmHg
Alcalose respiratória	$PaCO_2$ < 35 mmHg
Insuficiência respiratória aguda	$PaCO_2$ > 45 mmHg; pH < 7,35
Insuficiência respiratória crônica	$PaCO_2$ > 45 mmHg; pH 7,36-7,44
Alcalose respiratória aguda	$PaCO_2$ < 35 mmHg; pH > 7,45
Alcalose respiratória crônica	$PaCO_2$ < 35 mmHg; pH 7,36-7,44
Acidemia	pH < 7,35
Alcalemia	pH > 7,45
Acidose	HCO_3 < 22 mEq/L
Alcalose	HCO_3 > 26 mEq/L

TABELA 5 Compensação esperada

Distúrbio acidobásico	Compensação esperada	Tendência dos valores
Acidose metabólica	$PaCO_2$ esperada = 1,5 × (HCO_3) + 8 + − 2 Ou $PaCO_2$ reduz 1,25 mmHg a cada 1 mmol de queda do HCO_3 Ou $PaCO_2$ = HCO_3 + 15	pH baixo HCO_3 baixo $PaCO_2$ baixo
Alcalose metabólica	$PaCO_2$ esperada = 0,7 × (HCO_3) + 20 Ou $PaCO_2$ esperada = HCO_3 + 15 Ou $PaCO_2$ aumenta 6 mmHg a cada 10 mmol de aumento do HCO_3	pH alto HCO_3 alto $PaCO_2$ alto
Acidose respiratória aguda	HCO_3 esperado = 24 + 1([$PaCO_2$ − 40]/10) Ou HCO_3 aumenta 0,1 mmol para cada elevação de 1 mmHg de $PaCO_2$	pH baixo HCO_3 alto $PaCO_2$ alto
Acidose respiratória crônica	HCO_3 esperado = 24 + 4([$PaCO_2$ − 40] /10) Ou HCO_3 aumenta 0,4 mmol para cada elevação de 1 mmHg de $PaCO_2$	pH normal HCO_3 alto $PaCO_2$ alto
Alcalose respiratória aguda	HCO_3 esperado = 24 − 2([$PaCO_2$ − 40]/10) Ou HCO_3 reduz 0,2 mmol para cada queda de 1 mmHg na $PaCO_2$	pH alto HCO_3 baixo $PaCO_2$ baixo
Alcalose respiratória crônica	HCO_3 esperado = 24 − 5([$PaCO_2$ − 40]10) Ou HCO_3 reduz 0,4 mmol para cada queda de 1 mmHg na $PaCO_2$	pH normal HCO_3 baixo $PaCO_2$ baixo

distúrbios coexistentes. É possível que um paciente tenha um distúrbio acidobásico e, mesmo assim, apresente valores normais de pH, pCO_2 e HCO_3. Nesse caso, a única pista para o distúrbio pode ser um ânion gap aumentado.

Após calcular o ânion gap, compare a queda dos níveis plasmáticos de HCO_3 (delta BIC: 24 − HCO_3) com o aumento no ânion gap (delta ânion gap: AG − 10); tanto a queda do bicarbonato quanto o aumento no ânion gap devem ser similares em

magnitude. Se a alteração no HCO_3 for discrepante da alteração no AG (i. e.: > 5 meq/L), existe um distúrbio misto.

- Se o aumento no AG (ΔAG) for maior que a queda do HCO_3 (ΔHCO_3): sugere que exista um componente de retenção de bicarbonato associado.
- Se o aumento no AG (ΔAG) for menor que queda do HCO_3 (ΔHCO_3): sugere que exista perda de HCO_3 associada.

Outra forma de interpretar a relação entre a variação do ânion gap e variação do bicarbonato é quantificar a razão entre as duas variações (*delta ratio*):

Delta (AG)/delta (BIC) = (AG_{atual} – 10) / (24 – HCO_{3atual})

- Delta AG/delta BIC > 2: o aumento no ânion gap foi desproporcional à redução do bicarbonato, ou então a queda do bicarbonato foi menor do que o esperado; logo, temos uma alcalose metabólica associada (p. ex.: cetoacidose associada a vômitos abundantes).
- Delta AG/delta BIC < 1: a redução do bicarbonato foi desproporcional ao aumento do ânion gap, ou a queda do bicarbonato foi maior do que o esperado; logo, existe acidose metabólica de ânion gap normal associada (p. ex.: acidose láctica associada a diarreia grave).
- Delta AG/delta BIC entre 1 e 2: a variação do ânion gap foi proporcional à variação do bicarbonato; logo, temos uma acidose de ânion gap aumentado sem outro distúrbio metabólico associado.

6b. Gap osmolar

Calcule o gap osmolar nos pacientes com acidose de ânion gap aumentado sem causa aparente para excluir intoxicação exógena (principalmente metanol e etilenoglicol).

Osmolaridade sérida estimada = 2 × [Na] +
+ [glicose]/18 + ureia/6
Normal ≈ 290 mOsm/kg H_2O
Gap osmolar = Osm (medida) – Osm (calculada)
Normal < 10

TABELA 6 Causas de aumento do gap osmolar

Com acidose
▪ Metanol
▪ Etilenoglicol
▪ Acetona
▪ Polietileno
▪ Propilenoglicol (lorazepam, diazepam e fenitoína EV)
Sem acidose
▪ Etanol
▪ Álcool isopropil
▪ Manitol
▪ Sorbitol
▪ Paraldeído

DISTÚRBIOS ACIDOBÁSICOS MISTOS

Distúrbios acidobásicos mistos são definidos como independentemente coexistentes; não são meramente respostas compensatórias. Em pacientes críticos é comum o diagnóstico de distúrbios associados, como citado antes, e tal situação pode levar a extremos de pH potencialmente fatais. Um paciente com cetoacidose diabética (acidose metabólica) pode desenvolver um problema respiratório (p. ex.: pneumonia), o que talvez resulte em uma alcalose respiratória por taquipneia, ou acidose respiratória em casos mais graves (falência respiratória). Pacientes com doença pulmonar crônica (p. ex.: DPOC) podem não responder de modo adequado a uma acidose metabólica, não sendo capaz de aumentar o *drive* respiratório por ter baixa reserva pulmonar. Tal imposição de acidose metabólica e respiratória pode levar a acidemia grave. Outro exemplo seria um paciente com cetoacidose diabética e disfunção renal; nesse caso, ele teria duas causas de acidose metabólica.

Quando coexistem acidose metabólica e alcalose metabólica no mesmo paciente, o pH pode ser normal ou próximo do normal. Quando o pH é normal, a presença de um ânion gap aumentado dá o diagnóstico de acidose metabólica. Nesse momento, deve-se comparar a elevação do ânion gap com a queda do bicarbonato: se a elevação do ânion gap for discrepante à queda do HCO_3, como citado antes, o diagnóstico é de distúrbio misto (acidose metabólica de ânion gap aumentado e alcalose metabólica). Ainda mais complexo, podem existir distúrbios triplos, por exemplo, pacientes com acidose metabólica por cetoacidose alcoólica podem desenvolver alcalose metabólica secundária a vômitos incoercíveis e alcalose respiratória sobreposta por conta de hiperventilação, característica nos casos de abstinência alcoólica.

Como exemplo de que valores normais de HCO_3, $PaCO_2$ e pH não excluem a existência de um distúrbio acidobásico, veja o caso a seguir: paciente etilista abre um quadro de vômitos e desenvolve alcalose metabólica com um pH de 7,55, $PaCO_2$ de 47 mmHg, HCO_3 de 40 mmol/L, Na de 135, Cl de 80 e K 2,8. Logo depois, ele desenvolve um quadro de cetoacidose alcoólica com uma concentração de β-hidroxibutirato de 15 mM, pH arterial de 7,4, HCO_3 de 25 mmol/L e $PaCO_2$ de 40 mmHg. Apesar da gasometria normal, o ânion gap calculado é de 30 mmol/L, o que indica um distúrbio misto, acidose metabólica e alcalose metabólica. A associação entre acidose de ânion gap aumentado e alcalose metabólica é facilmente reconhecida comparando as alterações no ânion gap e no HCO_3 (ΔAG e ΔHCO_3). Nesse exemplo, o ΔHCO_3 é de –1 (24-25 mmol/L) e o ΔAG é de 20 (30-10 mmol/L). Logo, a elevação do ânion gap é muito maior que a redução do HCO_3 (> 5 mmol/L), o que dá o diagnóstico do distúrbio misto.

ACIDOSE METABÓLICA

A acidose metabólica pode ocorrer pelo aumento da produção de ácidos endógenos (p. ex.: cetoácidos e lactato), perda de bicarbonato (p. ex.: diarreia), acumulação de ácidos endógenos (p. ex.: insuficiência renal) ou ingestão/infusão de ácidos exógenos (p. ex.: intoxicação). Esse estado acidótico tem efeitos profundos nos sistemas respiratório, nervoso e cardiovascular. A queda do pH sanguíneo altera o padrão ventilatório na tentativa de aumentar o volume minuto (respiração de Kussmaul). A contratilidade cardíaca pode estar reduzida nesses casos. Ocorre venoconstrição central com vasodilatação arterial periférica; com isso, as complacências do sistema venoso central e arterial pulmonar reduzem, predispondo a edema pulmonar, mesmo com pequenas sobrecargas volêmicas. Pode haver depressão do sistema nervoso central, levando a letargia, torpor, cefaleia e, em alguns casos, até mesmo a coma. Hiperglicemia por redução da sensibilidade a glicose também pode ocorrer. Existem duas grandes categorias de acidose metabólica: (1) acidose de ânion gap aumentado e (2) acidose de ânion gap normal (ou acidose não ânion gap, ou acidose hiperclorêmica).

ACIDOSES DE ÂNION GAP AUMENTADO

Existem 4 principais causas: (1) acidose láctica, (2) cetoacidose, (3) ingestão de toxinas, (4) insuficiência renal aguda ou crônica. O rastreio inicial para

TABELA 7 Exemplos de distúrbios mistos

Distúrbios metabólicos e respiratórios
▪ Acidose metabólica – alcalose respiratória Pista: acidose metabólica; $PaCO_2$ da gasometria menor que o esperado Exemplo: Na^+, 140; K^+, 4.0; Cl^-, 106; HCO_3^-, 14; AG, 20; $PaCO_2$, 24; pH, 7,39 (acidose láctica e SIRS)
▪ Acidose metabólica – acidose respiratória Ponto-chave: acidose metabólica; $PaCO_2$ da gasometria maior que o esperado Exemplo: Na^+, 140; K^+, 4.0; Cl^-, 102; HCO_3^-, 18; AG, 20; $PaCO_2$, 38; pH, 7,30 (pneumonia grave e SDRA)
▪ Alcalose metabólica – alcalose respiratória Pista: $PaCO_2$ não se aumenta como esperado; pH muito alto Exemplo: Na^+, 140; K^+, 4.0; Cl^-, 91; HCO_3^-, 33; AG, 16; $PaCO_2$, 38; pH, 7,55 (cirrose e diuréticos)
▪ Alcalose metabólica – acidose respiratória Pista: $PaCO_2$ mais alto do que o esperado; pH normal Exemplo: Na^+, 140; K^+, 3.5; Cl^-, 88; HCO_3^-, 42; AG, 10; $PaCO_2$, 67; pH, 7,42 (DPOC e diuréticos)
Distúrbio mistos metabólicos
▪ Acidose metabólica – alcalose metabólica Pista: só é detectável pelo cálculo do ânion gap aumentado; $\Delta AG >> \Delta HCO_3^-$ Exemplo: Na^+, 140; K^+, 3.0; Cl^-, 95; HCO_3^-, 25; AG, 20; $PaCO_2$, 40; pH, 7,42 (uremia e vômitos)
▪ Acidose metabólice – acidose metabólica Pista: acidose ânion gap alto com acidose de AG normal; A queda do bicarbonato é muito maior (> 5) que o aumento no ânion gap. Na prática o ΔHCO_3^- pode ser quantificado pelo ΔAG e ΔCl^- Exemplo: Na^+, 135; K^+, 3.0; Cl^-, 110; HCO_3^-, 10; AG, 15; $PaCO_2$, 25; pH, 7,20 (diarreia e acidose láctica, cetoacidose em tratamento)

AG: ânion gap; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; SDRA: síndrome do desconforto respiratório agudo; SIRS: síndrome da resposta inflamatória sistêmica.

diferenciar as acidoses de AG aumentado devem incluir: (1) procurar uma pista na história que indique o uso de alguma droga ou toxina (caso a gasometria indique alcalose respiratória associada, suspeitar de intoxicação por salicilatos); (2) determinar se existe *diabetes mellitus*/hiperglicemia (cetoacidose diabética); (3) procurar por história de alcoolismo ou níveis elevados de β-hidroxibutirato (cetoacidose alcoólica); (4) observar sinais clínicos de uremia e solicitar ureia e creatinina (acidose urêmica); (5) analisar sedimento urinário à procura de cristais de oxalato de cálcio (etilenoglicol); e (6) reconhecer as inúmeras situações em que o lactato pode estar aumentado (hipotensão, choque, leucemia, insuficiência cardíaca, câncer ou ingestão de droga/toxina).

ACIDOSE LÁCTICA

O aumento dos níveis plasmáticos do L-lactato pode estar relacionado tanto a processos aeróbicos quando anaeróbicos. Pode ser secundário à hipoperfusão tecidual (tipo A), como choque circulatório (séptico, cardiogênico...), anemia grave, defeitos enzimáticos da mitocôndria ou inibidores da atividade mitocondrial (cianeto, monóxido de carbono), ou a processos aeróbicos (tipo B), como neoplasias, inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo em pacientes HIV, *diabetes mellitus*, insuficiência hepática ou renal, deficiência de tiamina (beribéri), infecções graves (malária, cólera), convulsões, ou drogas/toxinas (metformina, etanol, metanol, propilenoglicol, isoniazida e frutose). Isquemia mesentérica ou infarto intestinal, em pacientes com aterosclerose severa ou insuficiência cardíaca descompensada em uso de vasopressores, são uma causa típica de acidose láctica. O acúmulo de ácido piroglutâmico (5-oxoprolina) tem sido relatado em pacientes críticos em uso de paracetamol, por conta de depleção dos estoques de glutationa.

ACIDOSE D-LÁCTICA

Alguns tipos de bactérias intestinais podem converter os carboidratos em ácidos orgânicos. Os dois fatos que fazem que isso seja possível são: (1) trânsito gastroinstestinal lento (alças cegas, obstrução) e (2) alteração da flora intestinal normal (secundário ao uso de antibióticos). O ácido mais produzido pelas bactérias é o ácido D-lático. Os seres humanos metabolizam esse ácido muito mais lentamente do que o L-lactato, e a produção por parte das bactérias pode ser muito rápida, podendo levar a acidoses ameaçadoras à vida. A dosagem sérica habitual do lactato só identifica o isômero L. Logo, deve-se solicitar dosagem específica do D-lactato para dar o diagnóstico dessa condição.

ACIDOSES DE ÂNION GAP NORMAL

Os álcalis podem ser perdidos tanto pelo trato gastrointestinal (p. ex.: diarreia) quanto pelos rins (p. ex.: acidose tubular renal). Nesses distúrbios, as mudanças recíprocas entre o cloro e o bicarbonato mantêm o ânion gap normal. Logo, o aumento do cloro faz que o bicarbonato se reduza na mesma proporção. Caso essa interação não ocorra, deve-se suspeitar de distúrbio misto. Outra causa de acidose de ânion gap normal é a infusão de soluções com altas concentrações de cloro (p.ex.: soro fisiológico 0,9% => 154 mEq/L de cloro). Nessa circunstância, a administração de cada litro de SF 0,9% significa um ganho de 50 mEq/L de Cl^- no fluido extracelular.

Acidose hiperclorêmica é frequentemente vista no perioperatório de pacientes que receberam grandes volumes de SF 0,9%. É importante notar que acidose metabólica, independentemente da origem, pode deprimir a contratilidade miocárdica, reduzir o débito cardíaco e a perfusão tecidual. A acidose inativa os canais de cálcio transmembrana e inibe a liberação de norepinefrina das fibras simpáticas, o que culmina em vasodilatação e má distribuição da volemia. Alguns dados apontam para a hipercloremia como um fator de risco para a função

TABELA 8 Causas de acidose de ânion gap aumentado

Acidose de ânion gap aumentado
Acidose láctica ▪ L-lactato ▪ D-lactato
Cetoacidose ▪ Diabética ▪ Alcoólica ▪ Jejum
Insuficiência renal ▪ Aguda ▪ Crônica
Toxinas ▪ Metanol ▪ Etilenoglicol ▪ Salicilatos ▪ Propileno glicol ▪ Ácido piroglutâmico (5-oxoprolina)

renal e esplâncnica. O cloro sérico afeta o tônus da arteríola aferente por meio de canais de cloro ativados por cálcio e modula a liberação de renina. Hipercloremia pode reduzir o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular. Um estudo observacional com mais de 31.000 pacientes cirúrgicos que comparou SF 0,9% *vs.* soluções balanceadas demonstrou maior incidência de infecções pós-operatórias, maior necessidade de hemotransfusão e de terapia de substituição renal.

O conteúdo fecal contém altas concentrações de bicarbonato, logo, episódios de diarreia induzem acidose metabólica com a depleção de volume. Em vez de uma urina ácida (como esperado na acidose sistêmica), o pH urinário é comumente maior que 6, pelo fato de que a acidose com a hipocalemia aumenta a excreção urinária de NH_4^+ (o NH_3 consome o H^+ da urina, reduzindo a concentração de H^+), gerando um mecanismo tampão urinário que aumenta o pH da urina. Acidose metabólica por perdas gastrointestinais com pH urinário alto pode ser diferenciada com facilidade de acidose tubular renal (ATR) pelo fato de que na ATR o NH_4^+ urinário é baixo e na diarreia é alto. NH_4^+ urinário pode ser estimado pelo cálculo do ânion gap urinário (AGU = [Na + K]u – [Cl]u). Quando o cloro urinário for maior que a soma de sódio e potássio, o AGU é negativo, por definição. Isso indica que o amônio (NH_4^+) urinário está apropriadamente alto, sugerindo uma causa extrarrenal de acidose. Por outro lado, se o AGU for positivo, é sugestivo de que o NH_4^+ esteja baixo, sugerindo uma causa renal de acidose.

TRATAMENTO DAS ACIDOSES

Em quase todas as situações, o tratamento da acidose metabólica será voltado para o controle do fator que causou o distúrbio. Exceto em situações muito específicas (descritas a seguir), há pouca

TABELA 10 Causas de acidose de ânion gap normal

I. Perda gastrointestinal de bicarbonato
A. Diarreia B. Drenagem pancreática ou intestinal C. Ureterossigmoidostomia, alça jejunal, alça ileal D. Drogas 1. Cloreto de cálcio (agente acidificante) 2. Sulfato de magnésio (diarreia) 3. Colestiramina (diarreia – ácidos biliares)
II. Acidose de origem renal
A. Hipocalemia 1. ATR proximal (tipo 2) – induzida por drogas: acetazolamida, topiramato 2. ATR distal (tipo 1) – induzida por drogas: anfotericina, ifosfamida B. Hipercalemia 1. Disfunção do néfron distal (ATR tipo 4) a. Deficiência de mineralocorticoide b. Resistência a mineralocorticoide (pseudo-hipoaldosteronismo) c. Defeito de voltagem d. Doença tubulointersticial C. Normocalêmico 1. Doença renal crônica progressiva
III. Associada a hipercalemia induzida por drogas (com insuficiência renal)
A. Diuréticos poupadores de potássio (espirnolactona, amilorida) B. Trimetoprim C. Pentamidina D. IECA e BRA E. AINEs F. Inibidores da calcineurina (tacrolimo) G. Heparina em doentes críticos
IV. Outras causas
A. Sobrecarga ácida (cloreto de amônio, hiperalimentação) B. Perda de bicarbonato em potencial: cetose com excreção de cetona C. Acidose de expansão volêmica (solução salina) D. Resinas trocadoras de cátions (sorcal)

AINEs: anti-inflamatórios não esteroidais; ATR: acidose tubular renal; BRA: bloqueadores de receptores da angiotensina; IECA: inibidores da enzima conversora da angiotensina.

TABELA 9 Diferenciação entre as acidoses tubulares renais

Acidose tubular renal	Mecanismo	Grau da acidose	Potássio sérico	pH urinário	$AG_{urinário}$
Proximal (II)	Redução da reabsorção de bicarbonato	Moderada	Baixo	< 5,3 (eleva-se com o tratamento)	Variável
Distal (I)	Bloqueio na secreção distal de H^+	Grave	Baixo	> 5,5	Positivo
Hipoaldo (IV)	Bloqueio na secreção distal de K^+ e H^+	Leve	Elevado	< 5,3	Positivo

AG: ânion gap.

evidência científica que suporte o uso do bicarbonato para o tratamento das acidoses tanto metabólica quanto respiratória. Ademais, o pH intracelular é o determinante do funcionamento celular, e os sistemas tampão intracelulares são muito mais efetivos que os extracelulares em trazer o pH para uma faixa normal. Em consequência, pacientes toleram níveis muito baixos de pH (níveis em torno de 7,0) durante hipercapnias mantidas, sem evidências óbvias de eventos adversos. Paradoxalmente, bicarbonato de sódio ($NaHCO_3$) pode reduzir o pH intracelular (em circunstâncias em que a eliminação do CO_2 é fixa ou é incapaz de se elevar em reposta à acidose). Outra potencial limitação para o benefício da reposição de $NaHCO_3$ é a redução pH-dependente da concentração de cálcio iônico. Um modelo experimental de ratos com acidose láctica aguda demonstrou a importância de se evitar a hipocalcemia e o acúmulo tissular de CO_2 ao evidenciar que essa prevenção se associou a melhor contratilidade cardíaca e maior responsividade a catecolaminas.

A infusão de bicarbonato pode levar a diversos problemas em pacientes com acidose, incluindo sobrecarga volêmica, hipernatremia e alcalose metabólica (deslocando a curva de dissociação da hemoglobina, o que aumenta a afinidade pelo oxigênio e reduz a oferta de O_2 para os tecidos). Além do mais, estudos em humanos e animais têm demonstrado que essa terapia só é capaz de aumentar os níveis séricos de bicarbonato transitoriamente. Tal achado parece estar relacionado ao fato de que o bicarbonato infundido tampona o H^+ em excesso, produzindo dióxido de carbono (CO_2), um ácido volátil. A menos que o *drive* respiratório do paciente aumente (o que pode não acontecer em pacientes intubados e sedados), essa terapia pode acabar gerando mais ácidos e culminar com a piora da acidose intracelular. Hoje em dia, não há evidência que suporte o uso do bicarbonato na acidose láctica.

Bicarbonato é com frequência administrado para "corrigir a acidose" em pacientes com cetoacidose diabética. Entretanto, paradoxalmente, estudos têm demonstrado que a infusão de bicarbonato aumenta a produção de cetonas e lactato. Durante a infusão, tem-se demonstrado também o aumento dos níveis de acetoacetato, seguido por elevação dos níveis de β-hidroxibutirato ao término da infusão. Em pacientes pediátricos, o tratamento com bicarbonato mostrou aumentar o tempo de internação. Tais fatos levam a crer que a infusão de bicarbonato na cetoacidose diabética é desvantajosa e desnecessária.

Por outro lado, o bicarbonato pode ser considerado uma terapia salvadora de vida em pacientes com intoxicação por etilenoglicol, metanol ou acidose por uremia. Em acidoses metabólicas hiperclorêmicas, a regeneração endógena de bicarbonato é incapaz de ocorrer por conta de perdas do bicarbonato (não pela metabolização do HCO_3 pelos sistemas tampão). Logo, nesses casos, mesmo se a causa da acidose puder ser revertida, a terapia alcalina deve ser instituída para a atenuação da acidemia. A terapia com bicarbonato está indicada nos casos de acidose hiperclorêmica, quando o pH estiver abaixo de 7,2. Isso pode ocorrer em pacientes com diarreia grave, fístulas de alto débito ou acidose tubular renal.

Na tentativa de reduzir a sobrecarga de sódio, recomendamos que a infusão de bicarbonato seja realizada com soro glicosado a 5% (p. ex.: 50 mL de $NaHCO_3$ 8,4% + 950 mL de SG5%), em infusões lentas (100-200 mL/h – 30-45 min). A ideia, nesses casos, não é normalizar o pH, mas sim aumentar os níveis do HCO_3 sérico em 10 meq/L e/ou aproximar de um pH de 7,2. Outra exceção ao uso do bicarbonato se dá nos casos em que a acidose leva a risco iminente de morte, em geral em níveis de pH abaixo de 6,9.

A fim de avaliar o efeito do bicarbonato de sódio na morbimortalidade de pacientes com acidemia, Samir Jaber et al. delinearam um ensaio clínico randomizado multicêntrico com quase 400 pacientes internados em UTI com pH ≤ 7,2, publicado em 2018. Randomizou-se para administração de $NaHCO_3$ 4,2% com alvo de pH > 7,3 *vs.* não infusão de $NaHCO_3$, e os grupos foram comparados quanto à evolução a óbito em 28 dias e presença de ao menos uma disfunção orgânica no 7º dia. Não foi observada diferença no desfecho primário composto (66% *vs.* 71%, respectivamente). No entanto, em pacientes com IRA AKIN 2-3, um estrato preestabelecido, houve diferença em favor do grupo intervenção (70% *vs*, 82%, p = 0,0462). Foi evidenciada, ainda, menor necessidade de terapia de substituição renal nos pacientes que receberam bicarbonato, tanto na amostra geral quanto no estrato com injúria renal aguda (IRA). A melhora da evolução de pacientes com IRA é de fato uma novidade deste trabalho. Mais estudos são necessários para a resolução da dúvida a respeito dos benefícios e riscos da correção de acidemia metabólica grave em pacientes críticos.

ALCALOSE METABÓLICA

Alcalose metabólica é um distúrbio comum, principalmente em pacientes de UTI. É caracterizada como um pH > 7,45 secundário ao aumento da concentração plasmática de HCO_3, como também aumento da $PaCO_2$ como resposta compensatória pulmonar. Comumente se acompanha de hipocloremia e hipocalemia, e resulta de diversas intervenções realizadas no paciente crítico (Tabela 11). Drenagem naso/orogástrica, depleção de volume induzida por diuréticos, hipocalemia e uso de corticoesteroides são as causas mais comuns. Em adição, o citrato, usado como anticoagulante na bolsa de sangue, é metabolizado em HCO_3 quando transfundido e pode resultar em alcalose metabólica (prejudicando a oferta de O_2 aos tecidos, como citado antes). Ventilação excessiva em pacientes com insuficiência respiratória tipo 2 (ver Capítulo "Insuficiência respiratória aguda") pode resultar em alcalose metabólica pós-hipercápnica. Em muitos pacientes, o evento que gerou a alcalose pode não estar presente no momento do diagnóstico.

A alcalose metabólica pode ter diversos efeitos deletérios na função cardiovascular, pulmonar e metabólica. Pode reduzir o débito cardíaco, reduzir o *drive* ventilatório, alterar a curva de dissociação da hemoglobina, piorar hipocalemia e hipofosfatemia, além de afetar de maneira negativa o processo de extubação de pacientes ventilados mecanicamente. O pH > 7,45 tem sido correlacionado com maior mortalidade em pacientes críticos. A correção desse distúrbio induz o aumento do *drive* ventilatório, o aumento da pressão parcial de O_2 (PaO_2) e da pressão parcial venosa mista de O_2. Logo, é importante que a alcalose metabólica seja corrigida em pacientes críticos.

O tratamento deve ser voltado para corrigir o estímulo que está gerando bicarbonato. Se houver hiperaldosteronismo primário ou síndrome de Cushing, o controle da doença de base irá reverter a alcalose e a hipocalemia, por exemplo. A perda de ácidos pelo estômago (vômitos) ou pelos rins (diuréticos) pode ser controlada com o tratamento sintomático dos vômitos e pela suspensão dos diuréticos, respectivamente. A primeira manobra terapêutica nesse distúrbio metabólico é repor qualquer déficit de fluidos (com salina isotônica) ou eletrólitos. Pronta correção da hipocalemia para concentrações maiores ou iguais a 5 mEq/L. A acetazolamida é um inibidor da anidrase carbônica, que provou ser bastante efetiva em corrigir alcalose metabólica de pacientes em UTI, na medida em que induz a excreção renal de HCO_3. Uma dose única de 500 mg é a recomendada, tendo início de ação em 1,5 h e tempo de ação de cerca de 24 h. A dose pode ser repetida, se necessário.

TABELA 11 Causas de alcalose metabólica

I. Sobrecarga HCO_3 exógena
A. Infusão de $NaHCO_3$
B. Síndrome do leite álcali
II. Redução do volume circulante efetivo, normotensão, déficit de potássio e hiperaldosteronismo hiper-reninêmico
A. Origem gastrointestinal
1. Vômitos
2. Aspiração gástrica
3. Cloridorreia congênita
4. Gastrocistoplastia
5. Adenoma viloso
B. Origem renal
1. Diuréticos
2. Estado pós-hipercápnico
3. Hipercalcemia/hipoparatireoidismo
4. Recuperação de acidose láctica ou cetoacidose
5. Ânions não reabsorvíveis, incluindo penicilina e carbenicilina
6. Deficiência de magnésio
7. Depleção de potássio
8. Síndrome de Bartter (perda de função do transportador Na-K-2Cl)
9. Síndrome de Gitelman (perda de função do cotransportador Na-Cl)

(continua)

TABELA 11 Causas de alcalose metabólica (continuação)

III. Expansão do volume circulante efetivo, hipertensão, déficit de potássio e excesso de mineralocorticoide
A. Renina alta
1. Estenose de artéria renal
2. Hipertensão acelerada
3. Tumor secretor de renina
4. Terapia com estrogênio
B. Renina baixa
1. Hiperaldosteronismo primário
a. Adenoma
b. Hiperplasia
c. Carcinoma
2. Defeitos enzimáticos da adrenal
a. Deficiência de 11-beta-hidroxilase
b. Deficiência de 17-alfa-hidroxilase
3. Doença ou síndrome de Cushing
IV. Mutação do canal de sódio do túbulo contorcido distal, com expansão do volume circulante efetivo, hipertensão, déficit de potássio, hipoaldosteronismo hiporreninêmico
A. Síndrome de Liddle

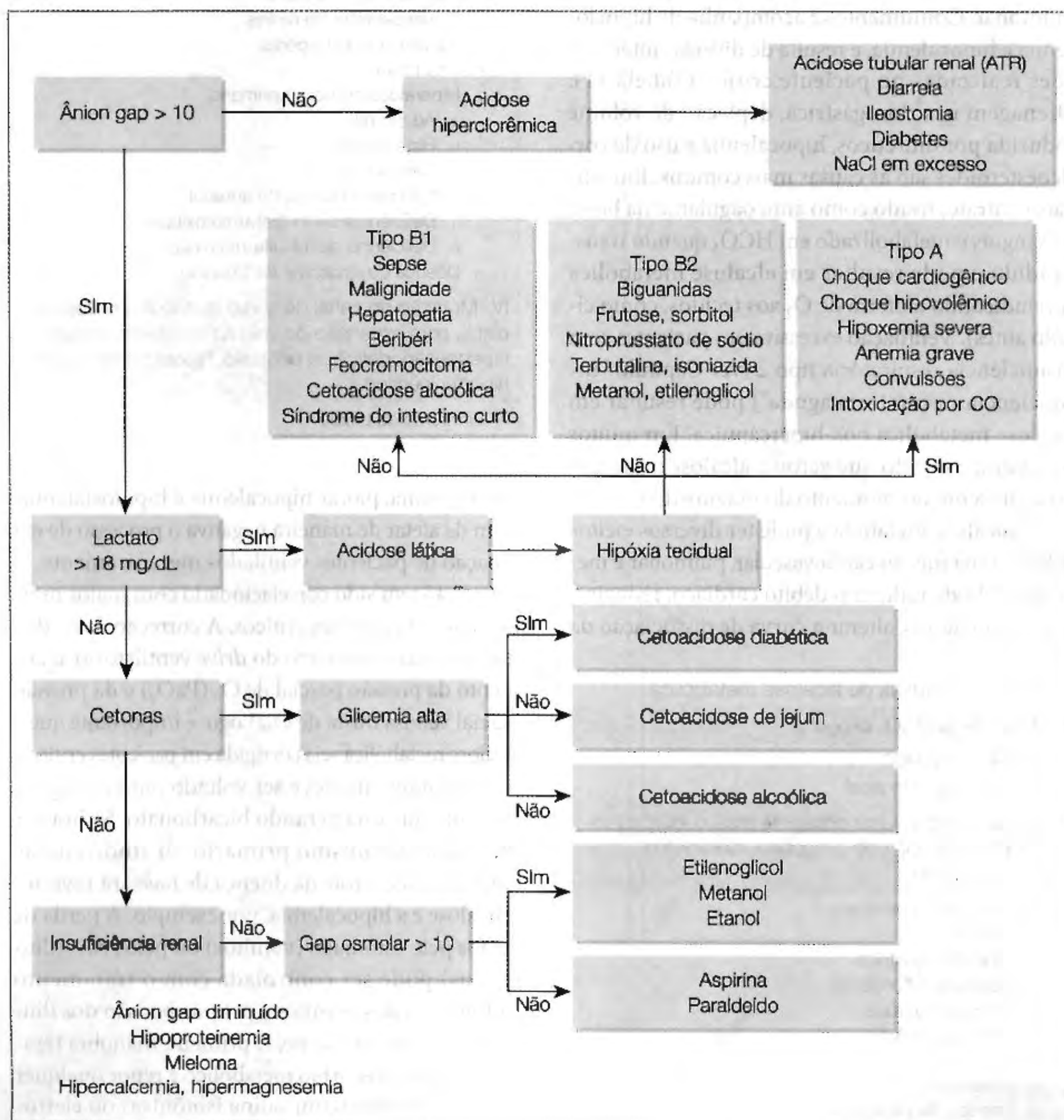


FIGURA 1 Acidose metabólica.

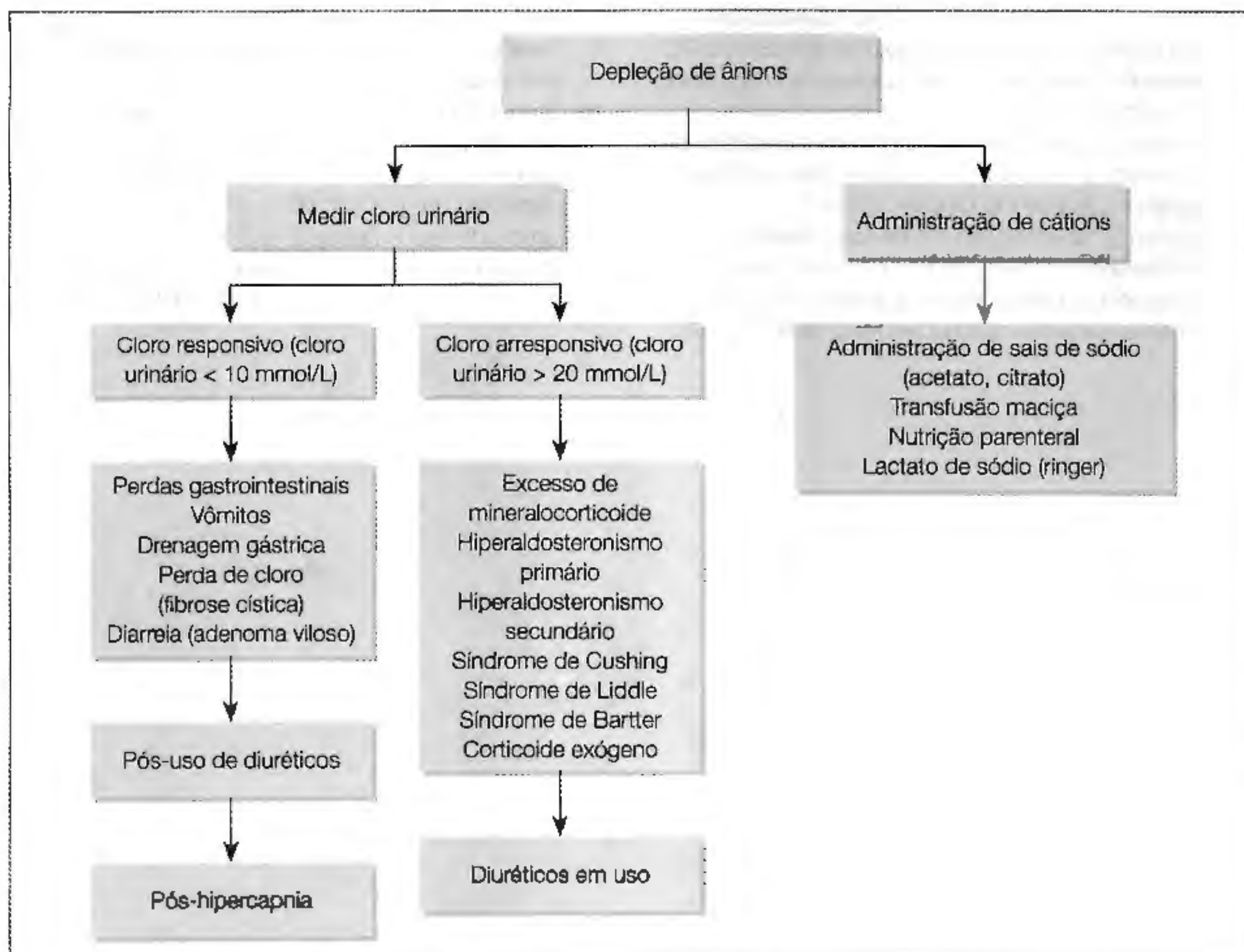


FIGURA 2 Alcalose metabólica.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Berend K, de Vries APJ. Physiological approach to assessment of acid-base disturbances. N Engl J Med. 2014;371:1434-45.
2. Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. Ann Surg. 2012;256.
3. Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR, Russell JA. Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. A prospective, controlled clinical study. Ann Intern Med. 1990;112:492-98.
4. Corey HE. Stewart and beyond: new models of acid-base balance. Kidnay Int. 2003;64:777-87.
5. Dubin A, Menises MM, Masevicius FD, et al. Comparison of three different methods of evaluation of metabolic acidbase disorders. Crit Care Med. 2007;35:1264-70.
6. Fang ZX, Li YF, Zhou XQ, et al. Effects of resuscitation with crystalloid fluidson cardiac function in patients with severe sepsis. BMC Infect Dis. 2008;8:50.
7. Gattinoni L, Carlesso E, Cadringher P, Caironi P. Strong ion difference in urine: new perspectives in acid-base assessment. Crit Care. 2006;10:137.
8. Hansen PB, Jensen BL, Skott O. Chloride regulates afferent arteriolar contraction in response to depolarization. Hypertension. 1998;32:1066-70.
9. Jaber S, Paugam C, Futier E, et al. Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidaemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): a multicentre, open--label, randomised controlled, phase 3 trial. Lancet 2018; published online June 14. http://dx.doi.org/10.1016/S0140- 6736(18)31080-8.
10. Jung B, Rimmele T, Le GC, et al. Severe metabolic or mixed acidemia on intensive care unit admission: incidence, prognosis and administration of buffer therapy. A prospective, multiple-center study. Crit Care. 2011;15:R238.
11. Kellum JA. Reunification of acid-base physiology. Crit Care. 2005;9:500-7.
12. Kim HJ, Son YK, An WS. Effect of sodium bicarbonate administration on mortality in patients with lactic acidosis: a retrospective analysis. PLoS One. 2013;8:e65283.
13. Kimmoun A, Ducrocq N, Sennoun N, et al. Efficient extra- and intracellular alkalinization improves cardiovascular functions in severe lactic acidosis induced by hemorrhagic shock. Anesthesiology. 2014;120:926-34.

14. Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis: current treatments and future directions. Am J Kidney Dis. 2016;68:473-82.
15. Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. N Engl J Med. 2014;371:2309-19.
16. Levraut J, Labib Y, Chave S, et al. Effect of sodium bicarbonate on intracellular pH under different buffering conditions. Kidney Int. 1996;49:1262-67.
17. Mathieu D, Neviere R, Billard V, Fleyfel M, Wattel F. Effects of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study. Crit Care Med. 1991;19:1352-6.
18. Nadeem A, Salahuddin N, El Hazmi A, et al. Chloride-liberal fluids are associated with acute kidney injury after liver transplantation. Crit Care. 2014;18:625.
19. Shaw AD, Bagshaw SM, Goldstein SL, et al. Major complications, mortality, and resource utilization after open abdominal surgery: 0.9% saline compared to Plasma-Lyte. Ann Surg. 2012;255.
20. Smith I, Kumar P, Molloy S, et al. Base excess and lactate as 19 prognostic indicators for patients admitted to intensive care. Intensive Care Med. 2001;27:74-83.

Hiponatremia

Patrick Aureo Lacerda de Oliveira Pinto
Lucas Oliveira Marino
Rodrigo Antonio Brandão Neto

Pontos importantes

- A hiponatremia é definida como sódio sérico < 135 mEq/L e configura-se como o distúrbio hidroeletrolítico mais comum da prática clínica.
- Ocorre mais frequentemente em pacientes hospitalizados e/ou em idosos.
- A hiponatremia está relacionada à ingesta de água associada a níveis elevados de hormônio antidiurético (ADH).
- A hiponatremia pode ser hipertônica, isotônica ou hipotônica, mas apenas a hipotônica é considerada hiponatremia verdadeira.
- A hiponatremia pode ser hipovolêmica, euvolêmica ou hipervolêmica e as etiologias de hiponatremia dependem do estado volêmico do paciente.
- A hiponatremia pode ser de instalação aguda (< 48 horas) ou crônica. Pode ter sintomas severos e é considerada usualmente grave se Na < 125 mEq/L.
- Pacientes com hiponatremia aguda grave podem se beneficiar com salina hipertônica a 20%, com correção de 4-6 mEq/L rapidamente, mas não ultrapassando correção de 8-9 mEq/L em 24 horas.
- Em outros pacientes, o uso de salina a 3% com correção lenta ou a restrição hídrica são opções terapêuticas.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

A hiponatremia é definida como concentração de sódio menor que 135 mEq/L, sendo o distúrbio hidroeletrolítico mais comum em pacientes internados. É relatada em até 15 a 20% das internações no departamento de emergência (DE), com estudos mostrando prevalência de até 1% na população norte-americana. Estima-se que em média 53% dos pacientes internados em casa de repouso a desenvolvem ao longo de 12 meses. A hiponatremia apresenta um amplo espectro de manifestações, variando desde quadros assintomáticos ou oligossintomáticos até situações com risco iminente à vida. Os mecanismos da hiponatremia costumam estar mais associados a alterações do balanço hídrico que propriamente ao sódio. Os níveis de hormônio antidiurético (ADH) são usualmente elevados, mesmo em situações de perda renal de sódio.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

A hiponatremia é, na maioria das vezes, causada por alteração do balanço hídrico, com excesso de água corporal em relação ao sódio.

Um excesso de carga hídrica pode ser rapidamente eliminado pelo corpo humano através de diurese diluída. Em condições normais de dieta, a capacidade de eliminação diária de água ultrapassa 10 L, o que proporciona uma enorme margem de segurança para evitar a hiponatremia por elevada ingesta hídrica. Assim, o desenvolvimento de hiponatremia requer alguma inabilidade de suprimir a secreção de ADH. Uma exceção é a polidipsia primária, situação na qual o paciente ingere enormes volumes de água que superam a capacidade de excreção e culmina em hiponatremia dilucional.

As manifestações clínicas da hiponatremia são associadas a alterações da osmolalidade. Para ser considerada verdadeira, deve ser associada à hipotonicidade.

Para entender o conceito de tonicidade, é importante diferenciar osmolaridade total de osmolaridade efetiva (ou tonicidade). Entende-se por osmolaridade total a concentração de todos os solutos em uma dada massa de água (mOsm/kg), independentemente dos osmóis poderem ou não

se mover através das membranas biológicas. Osmolaridade efetiva refere-se aos osmóis que contribuem para o movimento da água entre o compartimento intracelular e o extracelular, ou seja, apenas solutos efetivos criam gradientes osmóticos através das membranas celulares. Portanto, a permeabilidade das membranas que separam os compartimentos interfere nesse processo. A tonicidade informa o número de substâncias osmoticamente ativas de uma solução. Na maioria dos casos, a hiponatremia reflete baixa osmolalidade efetiva (hipotonicidade), o que causa degeneração hidrópica celular. No entanto, se no plasma tivermos osmóis adicionais, como glicose ou manitol, raramente a hiponatremia pode ser iso ou hipertônica.

A osmolaridade pode ser calculada através das seguintes fórmulas:

- Osmolaridade = 2 × (Na) + glicemia/18 + ureia/6.
- Osmolaridade efetiva = 2 × (Na) + glicemia/18.

Valor de referência: 275-285 mOsm/kg.

A ureia não é utilizada no cálculo da osmolaridade efetiva por se difundir livremente pelos compartimentos.

Mudanças na osmolaridade podem causar alterações neurológicas com deslocamento de água para o cérebro, resultando em edema cerebral. No intuito de proteger o tecido cerebral dessas alterações, há produção dos osmóis e liberação deles para o meio extracelular idiogênico. Essa secreção demora cerca de 48 horas, período em que o tecido cerebral é particularmente suscetível a uma hiponatremia.

Os principais reguladores do metabolismo da água corporal são o mecanismo da sede e a vasopressina, secretada pelo hipotálamo. A regulação da água corporal minimiza as perturbações induzidas pelos osmóis no volume celular. Os neurônios osmorreceptores localizados no hipotálamo anterior detectam alterações no estiramento celular devido a alterações na osmolaridade efetiva sistêmica. Uma diminuição no estiramento celular aumenta a taxa de disparo dos neurônios osmorreceptores, o que intensifica a sede e estimula a liberação de vasopressina pela neuro-hipófise. A vasopressina, por sua vez, aumenta a reabsorção de água nos túbulos coletores dos néfrons e concentra a urina. Para evitar a sede persistente, o limiar de liberação de vasopressina é menor que o do mecanismo gerador da sede.

O entendimento da função da vasopressina ou do hormônio antidiurético (ADH) é fundamental para a compreensão da fisiopatologia da hiponatremia. O ADH é produzido no hipotálamo e secretado pela hipófise posterior nas seguintes condições:

- Osmolaridade sérica elevada.
- Volemia ou pressão arterial reduzidas.

O ADH se liga aos receptores de vasopressina nos túbulos coletores e promove a reabsorção de água livre através das aquaporinas, em específico aumentando a expressão da aquaporina-2 e restabelecendo a osmolaridade sérica e/ou a volemia. Em condições fisiológicas, quando a osmolaridade sérica cai abaixo de 280 mOsm/L, o ADH é suprimido, fazendo com que o rim excrete água livre na tentativa de evitar maiores quedas da osmolaridade sérica. Consequentemente, a osmolaridade urinária aumenta devido à menor quantidade de água livre na urina. Dessa forma, se por algum motivo o ADH continuar agindo mesmo com osmolaridade sérica baixa e o indivíduo ingerir líquidos hipotônicos, ocorrerá hiponatremia.

A liberação de ADH costuma ser causada por uma diminuição do volume circulante efetivo, que pode ser gerada por hipovolemia (p. ex., desidratação, diarreia, sangramento), por má distribuição dos fluidos corpóreos, com extravasamento do líquido intravascular (p. ex., cirrose, síndrome nefrótica) ou ainda por diminuição da perfusão (p. ex., insuficiência cardíaca). Essas circunstâncias, apesar de serem uma tentativa do organismo de manter o compartimento intravascular e o volume circulante efetivos, podem ser deletérias tanto pelas consequências da hiponatremia, como pelos estados edematosos na insuficiência cardíaca, na cirrose e na síndrome nefrótica. Além das causas fisiológicas de aumento da liberação do ADH, existe ainda a chamada síndrome de secreção inapropriada de ADH (SIADH), discutida com mais detalhes adiante. Em condições com baixo volume circulante efetivo, tais como insuficiência cardíaca e cirrose, há liberação de ADH na tentativa de reter água livre e aumentar a volemia, mesmo com osmolaridade sérica reduzida.

Como vimos, a hiponatremia pode ser dividida conforme a sua tonicidade, sendo a hiponatremia verdadeira necessariamente hipotônica. Assim, de acordo com a osmolaridade sérica, a hiponatremia pode ser classificada conforme veremos a seguir.

CLASSIFICAÇÃO DA HIPONATREMIA CONFORME A OSMOLARIDADE SÉRICA

Hiponatremia hipertônica (> 295 mOsm/L)

Nesses casos, a hiponatremia é causada por diluição devido à osmolaridade aumentada secundária à presença de outros solutos. A maior causa desse tipo de hiponatremia são as grandes hiperglicemias. A cada aumento de 100 mg/dL na glicemia, o sódio sérico cai aproximadamente 1,6 mEq/L. Com a resolução da hiperglicemia, a água retorna do espaço intravascular para o interstício e a concentração sérica de sódio aumenta. Esse tipo de hiponatremia pode ser causado ainda por infusão de soluções hipertônicas (manitol e glicose) ou por intoxicação por álcoois.

Hiponatremia isotônica (Osm 280-295 mOsm/L)

Esses casos são as chamadas pseudo-hiponatremias, que são artefatos na medição do sódio. As pseudo-hiponatremias eram mais frequentes quando o método habitual de mensuração de sódio era a espectrofotometria de chama. Com os métodos de ionometria, esses erros diminuíram, mas ainda ocorrem.

Normalmente, o soro contém 7% de fase sólida por volume. Para reduzir o volume de sangue necessário para análise, o soro é frequentemente diluído antes da sua mensuração. O mesmo volume de diluente é sempre usado, partindo-se sempre do pressuposto de que o soro contém 7% de partículas em fase sólida. Quando a fração de partículas da fase sólida é aumentada, a mesma quantidade de diluente resulta em uma maior diluição. Consequentemente, o cálculo de um nível de íons com o uso de um grau de diluição, que é baseado na fração incorreta de partículas de fase sólida, levará a uma subestimação. Quando as amostras são medidas sem diluição (como em máquinas de gasometria) ou a osmolaridade é medida diretamente, não ocorre esse artefato (Figura 1).

São condições que podem levar à pseudo-hiponatremia:

- Proteínas séricas (paraproteinemias, como no mieloma, hiperbilirrubinemia, imunoglobulinas).
- Hipertrigliceridemia.

Hiponatremia hipotônica (Osm < 280 mOsm/L)

Representam as hiponatremias verdadeiras, que apresentam significado clínico e necessitam de investigação específica. Esse tipo de hiponatremia pode ainda ser dividido conforme o estado volêmico do paciente – normovolêmico, hipovolêmico e hipervolêmico. As etiologias são especificadas nas Tabelas 1, 2 e 3.

Uma das mais importantes etiologias de hiponatremia é o uso de medicações. As medicações

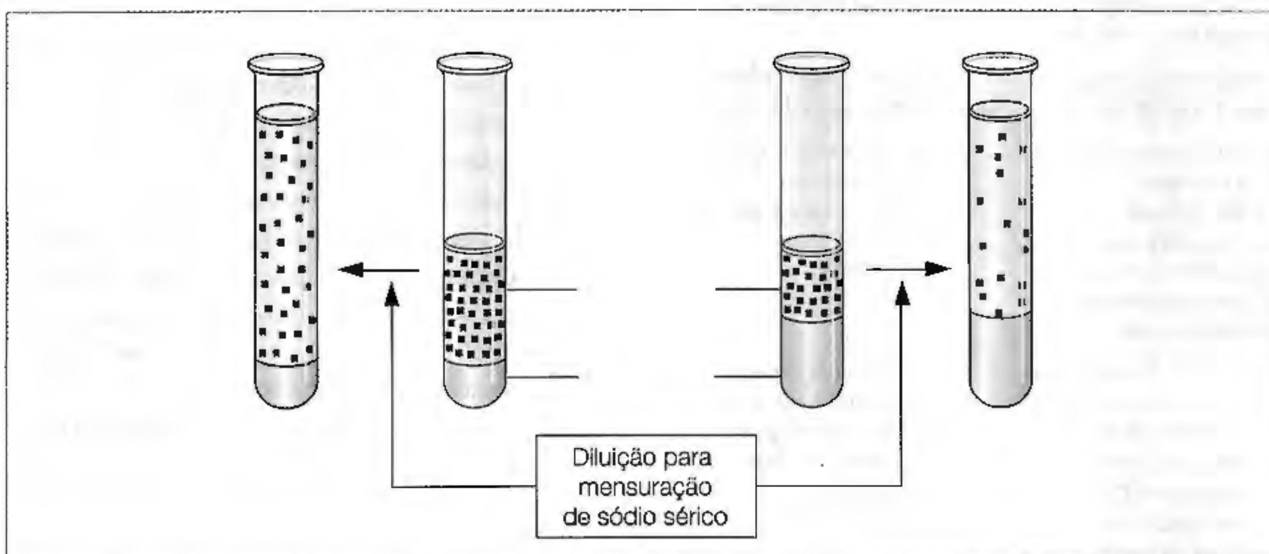


FIGURA 1 Pseudo-hiponatremia. Os métodos de mensuração de sódio, mesmo ionometria de primeira geração, estimam uma quantidade de 7% de fase sólida do plasma e realizam a diluição da amostra baseada nesse pressuposto. Caso a fase sólida seja proporcionalmente maior, a diluição será excessiva e uma concentração de sódio menor que a real será mensurada. Esse efeito poderá ser evitado apenas com a dosagem direta da amostra sem diluição.

TABELA 1 Hiponatremia hipovolêmica (redução do volume extracelular)

Perdas extrarrenais de sódio	Perdas renais de sódio
Pele: ▪ Suor ▪ Queimaduras	Diuréticos: ▪ Tiazídicos
Gastrointestinal: ▪ Vômitos ▪ Diarreia	Diurese osmótica: ▪ Glicose ▪ Ureia ▪ Manitol
Hemorragia	Insuficiência adrenal
Perdas para o 3º espaço: ▪ Obstrução intestinal, pancreatite ▪ Peritonite ▪ Rabdomiólise	Nefropatia perdedora de sal: ▪ Doença renal crônica ▪ Acidose tubular renal
–	Síndrome cerebral perdedora de sal: ▪ Neurocirurgia ▪ Trauma cranioencefálico ▪ Hemorragia subaracnóidea

TABELA 2 Hiponatremia hipervolêmica (aumento do volume extracelular)

Volume circulante efetivo reduzido	Volume circulante efetivo normal ou aumentado
Insuficiência cardíaca	Injúria renal aguda
Cirrose	Doença renal crônica
Síndrome nefrótica	–
Gravidez	–

TABELA 3 Hiponatremia euvolêmica (volume extracelular normal)

Associada a níveis elevados de ADH	Não associada a níveis elevados de ADH
Síndrome da antidiurese inapropriada: ▪ Neoplasias ▪ Pneumopatias ▪ Doenças do sistema nervoso central ▪ Medicações	Ingesta baixa de solutos: ▪ Bebedores de cerveja ▪ Dieta do chá e torrada ▪ Dieta restrita de proteínas
Síndrome da antidiurese inapropriada nefrogênica: ▪ Mutação gênica causando ativação do receptor V2 da vasopressina ▪ Doença genética ligade ao X	Intoxicação por água: ▪ Infusão parenteral de líquidos hipotônicos ▪ Polidipsia primária ▪ Afogamento ▪ RTU de próstata
Deficiência de glicocorticoides (p. ex., síndrome de Sheehan)	Doença renal avançada
Hipotireoidismo	Exercício físico extenuante
Intoxicação por MDMA (ecstasy)	–

(continua)

TABELA 3 Hiponatremia euvolêmica (volume extracelular normal) *(continuação)*

ADH: hormônio antidiurético; RTU: ressecção transuretral de próstata.

podem causar hiponatremia de diferentes formas, como aumentando perda de sódio renal e aumentando a secreção de ADH, entre outros mecanismos. Entre as medicações associadas à hiponatremia, podemos citar:

- Diuréticos tiazídicos.
- Fenotiazinas (p. ex., clorprormazina).
- Antidepressivos tricíclicos.
- Inibidores seletivos da recaptação de serotonina.
- Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), nicotina, opiáceos, clorpropamida, fibratos, carbamazepina, ciclofosfamida, vincristina, desmopresina, oxitocina.

As hiponatremias associadas a medicações são frequentemente de evolução arrastada e podem demorar de dias a semanas para a normalização após a descontinuação da medicação.

Algumas etiologias de hiponatremia merecem especial consideração:

- Insuficiência adrenal: tanto a insuficiência adrenal primária como a secundária podem evoluir na presença de hiponatremia. No caso da insuficiência adrenal primária, a principal causa da hiponatremia é a deficiência de mineralocorticoide, que usualmente cursa com hipovolemia. Em pacientes com insuficiência adrenal secundária, a deficiência de glicocorticoides cursa com uma deficiência na supressão da secreção de ADH, causando hiponatremia. Devido a seu caráter insidioso, a hiponatremia associada à insuficiência adrenal secundária costuma estar ligada a valores menores de sódio e à normovolemia.
- Hipotireoidismo: a hiponatremia ocorre secundária ao mixedema e se dá apenas em casos extremos de hipotireoidismo.
- Síndrome cerebral perdedora de sal: a perda renal de sódio tem sido documentada em pacientes com distúrbios intracranianos, como hemor-

ragia subaracnóidea. Essa perda é denominada perda cerebral de sal, e níveis aumentados de peptídeo natriurético cerebral têm sido implicados em sua patogênese. O diagnóstico pode ser difícil, pois tanto a antidiurese inapropriada quanto a insuficiência adrenal secundária são mais comuns nesse cenário clínico. O diagnóstico de perda de sal cerebral é importante porque seu tratamento requer ressuscitação volêmica e não restrição hídrica.

- Insuficiência cardíaca: aproximadamente 20 a 30% dos pacientes com insuficiência cardíaca crônica das classes III e IV da New York Heart Association (NYHA) apresentam hiponatremia. A hiponatremia é associada à insuficiência cardíaca grave e é um preditor independente de mortalidade. Embora a retenção renal de sódio tenda a aumentar o volume extracelular, o volume circulante efetivo é geralmente reduzido devido ao comprometimento do débito cardíaco, ocorrendo secundariamente uma ativação neuro-humoral mediada por barorreceptores, o que geralmente resulta no aumento da secreção de vasopressina pela hipófise. A ativação simultânea do sistema renina-angiotensina e o aumento da liberação de vasopressina reduzem a excreção urinária de sódio e aumentam a osmolalidade urinária.
- Cirrose hepática: nesse caso, a hiponatremia, a exemplo do que ocorre na insuficiência cardíaca, é um marcador de pior prognóstico. A vasodilatação sistêmica reduz o volume arterial efetivo e leva à ativação neuro-humoral e à retenção de água devido à liberação de vasopressina mediada por barorreceptores. Pacientes nessa condição ainda podem estar em uso de bloqueadores de receptores de mineralocorticoides, como a espironolactona, que também podem contribuir para o desenvolvimento de hiponatremia.
- Síndrome nefrótica: em pacientes com essa síndrome, o volume sanguíneo pode estar diminuído devido à menor pressão oncótica sérica, o que aumenta a secreção de ADH e a possibilidade de cursar com hiponatremia, principalmente se uso de diuréticos associado.
- Uso de MMDA (ecstasy): pacientes em uso de 3,4 metilenodioximetilanfetamina podem cursar com hiponatremia grave devido à SIADH e ao aumento da sede. A hiponatremia costuma ser de rápida instalação, com sintomas graves como coma e convulsões.
- Polidipsia primária: ocorre principalmente em idosos com doenças psiquiátricas. A hiponatremia se dá devido à SIADH ou ao aumento de ingesta hídrica por alteração do mecanismo da sede secundário ao uso de medicações.
- Secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH): a SIADH é a mais importante causa de hiponatremia euvolêmica. Ocorre por secreção inapropriadamente alta de ADH, que pode estar aumentada devido à produção hipofisária ou ectópica. Os pacientes apresentam natriurese e osmolaridade urinária inapropriadamente altas. Assim, apesar de clinicamente euvolêmicos, possuem volume plasmático ligeiramente aumentado. As principais características da SIADH são:
  1. Hiponatremia hipotônica.
  2. Ausência de sinais de hipovolemia.
  3. Sódio urinário aumentado (natriurese).
  4. Hipouricemia.
  5. Creatinina normal ou baixa.

Recentemente, foram propostos novos critérios diagnósticos para SIADH, que estão citados na Tabela 4.

TABELA 4 Critérios diagnósticos para secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH)

Critérios essenciais
• Osmolalidade sérica efetiva < 275 mOsm/kg
• Osmolalidade urinária > 100 mOsm/kg em paciente com osmolaridade efetiva diminuída
• Euvolemia clínica
• Concentração de sódio urinário > 30 mmol/L com ingesta normal de sal e água
• Ausência de insuficiência adrenal, tireoidiana, hipofisária ou renal
• Sem uso recente de agentes diuréticos
Critérios adicionais
• Ácido úrico sérico < 4 mg/dL
• Ureia sérica < 22 mg/dL
• Falha na correção da hiponatremia após infusão de soro fisiológico a 0,9%
• Fração de excreção de sódio > 0,5%
• Fração de excreção de ureia > 55%
• Fração de excreção de ácido úrico > 12%
• Correção de hiponatremia através de restrição hídrica

A SIADH pode apresentar múltiplas etiologias. Entre elas, devemos citar:

- Neoplasias malignas (carcinomas, principalmente o de pulmão, leucemia, linfoma e timoma, entre outras).
- Distúrbios do sistema nervoso central (infecções, trauma, tumores e porfiria).
- Doenças pulmonares (tuberculose, pneumonia, infecções fúngicas, abscesso pulmonar, ventilação mecânica).
- Medicações (antidepressivos, clofibrato e carbamazepina, entre outras).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas dependem da velocidade de instalação da hiponatremia e de sua gravidade. Os sintomas são relativamente inespecíficos e podem ser semelhantes aos de outras encefalopatias metabólicas. Assim, a hiponatremia, em relação a sua velocidade de instalação, pode ser classificada em:

- Aguda: < 48 horas de instalação.
- Crônica: > 48 horas de instalação.

Pode ser classificada ainda em relação aos níveis de sódio que apresentam alguma correlação com os sintomas:

- Leve: 130-135 mEq/L.
- Moderada: 125-129 mEq/L.
- Severa: < 125 mEq/L.

Os pacientes, principalmente aqueles com formas leves de hiponatremia, podem apresentar sintomas como mal-estar e náuseas. Pacientes com hiponatremia de maior gravidade podem apresentar cefaleia, letargia e obnubilação; com a piora progressiva dos sintomas, podem ocorrer ainda alteração de equilíbrio e déficits cognitivos. As formas graves de hiponatremia podem cursar com coma e convulsões. Os sintomas de hiponatremia podem ser classificados conforme sua gravidade em:

Sintomas moderados:

- Náuseas sem vômitos.
- Confusão mental.
- Cefaleia.

Sintomas graves:

- Vômitos (se secundários à hiponatremia).
- Desconforto respiratório.
- Sonolência anormal ou excessiva.
- Convulsões.
- Coma (escala de Glasgow < 8).

EXAMES COMPLEMENTARES

Além da mensuração do sódio, que durante o manejo será realizada em intervalos regulares, deve ainda ser mensurado o potássio e avaliada a função renal com a dosagem da ureia e creatinina. Outros exames são dependentes da suspeita da etiologia e do *status* volêmico. Em pacientes com hiponatremia hipovolêmica, a dosagem de sódio urinário pode determinar se as perdas de sódio são renais ou extrarrenais (sódio urinário > 30 mEq/L indica perdas renais; valores inferiores indicam perdas extrarrenais). Em pacientes com perdas renais de sódio, pode-se suspeitar de insuficiência adrenal primária e a dosagem de cortisol ou o teste da cortrosina pode ser útil, como discutimos no capítulo que trata especificamente de insuficiência adrenal (Capítulo "Insuficiência adrenal").

Em pacientes com hiponatremia hipervolêmica, as hipóteses diagnósticas incluem insuficiência cardíaca (IC), cirrose e síndrome nefrótica. Assim, exames apropriados para essas condições devem ser realizados.

Quando se trata de pacientes com hiponatremia euvolêmica, temos um desafio diagnóstico maior. Causas de hiponatremia euvolêmica incluem insuficiência adrenal (principalmente secundária), hipotireoidismo e SIADH, entre outras condições. Assim, podem ser úteis nesses pacientes a dosagem de cortisol, TSH e exames para descartar SIADH, que incluem sódio urinário, ácido úrico, potássio e função renal. A seguir, discutiremos o passo a passo da investigação diagnóstica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL E AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA

Pacientes com hiponatremia apresentam sintomas inespecíficos, assim, qualquer outra causa de encefalopatia metabólica entra necessariamente no diagnóstico diferencial. Sugerimos, para o diagnóstico etiológico, a adoção de um fluxograma (Figura 2) prático e objetivo, baseado em história medicamentosa, exame físico e exames laboratoriais, tanto séricos quanto urinários. O fluxograma consiste no seguinte passo a passo:

Passo 1:

- Assim que for detectada a hiponatremia, deve-se solicitar aferição da glicemia capilar, a fim

de se excluir hiponatremia hipertônica induzida por hiperglicemia.
  - Deve-se corrigir o sódio sérico para o efeito da glicemia.
    - Aumentar 1,6 a 2 mEq/L de sódio sérico para cada aumento de 100 mg/dL da glicemia.
  - Caso o paciente se mantenha hiponatrêmico após correção da glicemia, prossiga a investigação.
- Em seguida, deve-se procurar, na anamnese, evidências de que o paciente possa ter outras causas de hiponatremia hipertônica ou isotônica. Deve-se investigar:
  - Possíveis cirurgias recentes que tenham feito uso de irrigação com soluções hipotônicas (p. ex., procedimentos de próstata e útero).
  - Tratamentos recentes com manitol, glicerol, ou imunoglobulina IV.
  - Icterícia devido a síndrome colestática.
  - Discrasia de células plasmocitárias conhecida ou suspeita.
  - Aspecto lipêmico do soro na coleta sanguínea.
- Excluídos os fatores citados, o paciente é provavelmente portador de hiponatremia hipotônica. Em casos de dúvidas, deve-se realizar dosagem direta da osmolaridade. A mensuração de sódio com ionometria é menos suscetível a erros que o exame por espectrofotometria de chama; ainda assim, devido à diluição de amostras, na dúvida, deve-se realizar dosagem direta sem diluição de amostra ou mensuração direta da osmolaridade.

Passo 2:
- Descartada a pseudo-hiponatremia, duas causas muito importantes de hiponatremia devem ser lembradas:
  - Uso de diuréticos tiazídicos:
    - O paciente pode desenvolver hiponatremia a qualquer momento do tratamento e esta pode ser grave.
    - O diagnóstico é dado quando a suspensão da medicação acarreta retorno do sódio sérico a níveis normais (pode demorar uma semana ou mais).
  - Disfunção renal avançada (p. ex., ClCr < 15 mL/min).
    - A hiponatremia ocorre devido à incapacidade do rim de excretar água livre em fases avançadas da doença renal.
- Se o paciente não faz uso de diuréticos tiazídicos e não tem filtração glomerular intensamente reduzida, deve-se avaliar se há edema e/ou ascite. Em caso positivo, existem três causas principais:
  - Insuficiência cardíaca.
  - Cirrose.
  - Síndrome nefrótica.
- Caso o paciente não se apresente clinicamente edemaciado, a próxima etapa é pesquisar sinais de hipovolemia:
  - Hipotensão ortostática, turgor da pele reduzido e mucosas secas podem sugerir hipovolemia.
  - Pacientes que têm esses sinais clínicos devem estar perdendo sódio pela via renal ou extrarrenal. Se a causa não estiver clara pela história clínica, orienta-se realizar a dosagem de sódio urinário.
    - Sódio urinário < 25-30 mEq/L: sugere perdas extrarrenais de sódio, como gastrointestinais ou para o terceiro espaço.
    - Sódio urinário > 40 mEq/L: sugere perdas renais de sódio, como insuficiência adrenal (déficit de cortisol e aldosterona), síndrome cerebral perdedora de sal e perdas por diuréticos.
- Nos pacientes euvolêmicos, existem dois exames que nos auxiliam no diagnóstico etiológico da hiponatremia – o sódio urinário e a osmolaridade urinária:
  - Sódio urinário < 25 mEq/L e osmolaridade urinária < 100 mEq/L sugerem que o paciente tem ADH adequadamente suprimido e, nesses casos, deve-se pesquisar a ingesta intencional excessiva de água, que pode ocorrer no caso de polidipsia primária, maratonistas ou uso de ecstasy.
- Caso não exista ingesta excessiva de água, a hiponatremia pode ser secundária a dietas com restrição proteica e alta quantidade de fluidos, como a dieta do chá e torrada ou a ingestão de cerveja em excesso.
  - Se sódio urinário > 40 mEq/L e osmolaridade urinária > 100 mOsm/L, deve-se realizar pesquisa para deficiência de glicocorticoide, com cortisol sérico da manhã e

teste da estimulação do ACTH, e para hipotireoidismo, com TSH.
  - Caso testes positivos para uma das endocrinopatias, iniciar o tratamento.
  - Caso testes negativos, o diagnóstico de exclusão é síndrome da antidiurese inapropriada.
    - Nesse caso, deve-se realizar ampla pesquisa para medicações, neoplasias, pneumopatias, doenças neurológicas, infecção pelo HIV e cirurgias, que possam cursar com essa síndrome.

TRATAMENTO

O tratamento da hiponatremia depende da velocidade de instalação (aguda ou crônica), da gravidade dos sintomas e de outras variáveis da história e do exame físico, a saber:

- Tempo de instalação da hiponatremia:
  - Aguda (< 48 h): geralmente ocorre devido à infusão excessiva de fluidos hipotônicos parenterais ou à intoxicação por água (p. ex., pacientes psicóticos).
  - Crônica (> 48 h): é mais comum quando não se consegue determinar o tempo de instalação pela história.
- Classificação de acordo com o valor do sódio sérico:
  - Leve: 130-134 mEq/L.
  - Moderada: 120-129 mEq/L.
  - Grave: < 120 mEq/L.
- Classificação quanto à gravidade dos sintomas:
  - Sintomas graves: convulsão, obnubilação, coma e parada respiratória.
  - Sintomas leves a moderados: cefaleia, fadiga, letargia, náuseas, vômitos, tontura, confusão mental, distúrbio de marcha, cãibras.
- Presença de patologias intracranianas preexistentes:
  - Traumatismo cranioencefálico (TCE), neurocirurgia, acidente vascular recente ou lesões com efeito de massa.

O tratamento tem como objetivos:

- Prevenir maiores reduções no sódio sérico.
- Reduzir pressão intracraniana em pacientes com risco de herniação.
- Aliviar os sintomas da hiponatremia.
- Não corrigir rápida e/ou excessivamente o sódio sérico, de modo a evitar síndrome da desmielinização osmótica.

A maioria dos pacientes apresentam hiponatremia crônica ou sintomas no máximo moderados e serão tratados de maneira convencional, usualmente com solução salina a 3%. Uma rara exceção são os pacientes com as chamadas hiponatremias agudas graves. Esses pacientes usualmente se apresentam com coma ou convulsões, que presumivelmente são causadas pela hiponatremia, e os dados de história permitem supor que a instalação foi rápida, sem tempo hábil para resposta adaptativa do sistema nervoso central. Nesses pacientes, o objetivo é elevar rapidamente a natremia em 4 a 6 mEq/L. Para isso:

- Utilizam-se 50-150 mL de salina hipertônica, usualmente a 20%.
- Podem-se utilizar alíquotas de 50 mL e repetir a cada 20-30 minutos até conseguir o efeito clínico desejado (máximo de 150 mL).
- Pode-se considerar o uso de furosemida em pacientes hipervolêmicos.
- Após o uso da salina hipertônica, deve-se diminuir o ritmo de correção do sódio para que não ultrapasse 8-9 mEq/L em 24 horas, a fim de se evitar a síndrome de desmielinização osmótica.
- Deve-se monitorar o sódio sérico a cada 2 horas.
- Considera-se tratar dessa forma pacientes com Na < 120 mEq/L ou Na < 125 mEq/L em pacientes sintomáticos.

Os demais pacientes devem ser tratados de forma convencional, sendo pontos importantes:

- Preparar a solução que será infundida – recomendamos que a correção seja feita com solução salina a 3%.
- 445 mL de SF 0,9% + 55 mL de NaCl 20% = 500 mL NaCl 3%.
- É importante ressaltar que, a cada 1 mL/kg de solução de NaCl 3% infundida, o sódio sérico se eleva em 1 mEq/L.
- Ter em mente algumas medidas gerais que devem ser adotadas para os pacientes que apresentam hiponatremia:
- Identificar e tratar a causa de base.
- Suspender medicações que possam contribuir com a hiponatremia.
- Restringir água livre da dieta ou líquidos hipotônicos.
- Para pacientes com SIADH e/ou hiponatremia crônica, considerar a prescrição de diuréticos de alça e aumento da ingesta de sódio.

- Em pacientes com sintomas moderados, é recomendada a dosagem do sódio com 1,6 e 12 horas de tratamento.
- Pacientes com hiponatremia sem sintomas ou oligossintomática podem ser tratados com restrição hídrica e controle da causa de base. Pode ser considerado o uso de cloreto de sódio por via oral.

As Tabelas 5 e 6 resumem o tratamento das hiponatremias aguda e crônica.

Em pacientes com SIADH, é particularmente importante realizar restrição hídrica. Reposição volêmica com soluções fisiológicas tendem a piorar a hiponatremia e mesmo a reposição com salina a 3% pode não corrigi-la; inclusive, em alguns raros casos, pode até agravá-la. Nesses casos, o uso de tabletes de sal por via oral associados a restrição hídrica são úteis no tratamento. Outras opções terapêuticas podem ser consideradas, como o uso de diuréticos de alça e o bloqueio da ação do ADH nos ductos coletores (carbonato de lítio ou demeclociclina e, mais recentemente, os bloqueadores dos receptores V2, que atuam nos segmentos terminais do néfron). Os vaptanos incluem tolvaptan, mozavaptan, satavaptan, lixivaptan e são seletivos para o receptor V2, enquanto o conivaptan bloqueia os receptores V1 e V2. A medicação não é recomendada de rotina e particularmente não deve ser usada em pacientes com hipovolemia. Outra opção pouco utilizada é a fludrocortisona, que também não é recomendada de rotina nesses pacientes.

TABELA 5 Tratamento da hiponatremia aguda

Sintomática	Assintomática
▪ *Bolus* de 100 mL de NaCl 3% ou, em alguns casos, salina hipertônica a 20% até sintomas resolvidos ▪ Dose máxima de 200 mL da salina a 20% (dose usual máxima de 100-150 mL) ▪ Repetir sódio sérico em 1 a 2 h ▪ Objetivo: aumento de 4 a 6 mEq no sódio sérico nas primeiras horas ▪ Repetir *bolus* se nova queda	▪ Paciente se autocorrigindo por diurese osmótica? – Sim: dosar sódio 1/1 h até autocorreção – Não: *bolus* de 50 mL NaCl 3% ▪ Dosar sódio de 1/1 h e repetir *bolus* se nova queda

INDICAÇÕES DE INTERNAÇÃO, TERAPIA INTENSIVA E SEGUIMENTO

Pacientes com hiponatremia com sintomas moderados ou graves têm indicação de internação hospitalar, assim como aqueles com sódio menor que 125 mEq/L. Aqueles com hiponatremia aguda com sintomas graves devem ser internados em UTI. As indicações de seguimento ambulatorial dependem da etiologia da hiponatremia e de sua possibilidade de recorrência.

TABELA 6 Tratamento da hiponatremia crônica

Independente do valor do sódio: ▪ Sintomas graves ▪ Sintomático com patologia do SNC	▪ *Bolus* de 100 mL de NaCl 3% até sintomas resolvidos ▪ Dose máxima de 300 mL ▪ Dosar sódio de 1/1 h ▪ Repetir *bolus* se nova queda ▪ O aumento do sódio não deve ultrapassar 8 mEq/L nas primeiras 24 h
Sódio sérico < 120 mEq/L em pacientes edemaciados (cirrose, IC, nefróticos)	▪ NaCl 3% 15 a 30 mL/h + furosemida 40 mg IV 2 x/dia ▪ Dosar sódio de 4/4 h ▪ Ajustar a infusão para elevação do sódio de 4 a 6 mEq/L nas 24 h ▪ Titular diurético para evitar congestão ▪ Parar correção quando sódio atingir 125 mEq/L
Sódio sérico < 120 mEq/L em pacientes sintomáticos	▪ NaCl 3% 15 a 30 mL/h ▪ Dosar sódio de 4/4 h ▪ Ajustar a infusão para elevação do sódio de 4 a 6 mEq/L nas 24 h ▪ Parar correção quando sódio atingir 125 mEq/L
Pacientes assintomáticos com sódio < 120 mEq/L	▪ Internação hospitalar ▪ Dosar sódio de 12/12 h ▪ Medidas gerais

IC: insuficiência cardíaca; SNC: sistema nervoso central.

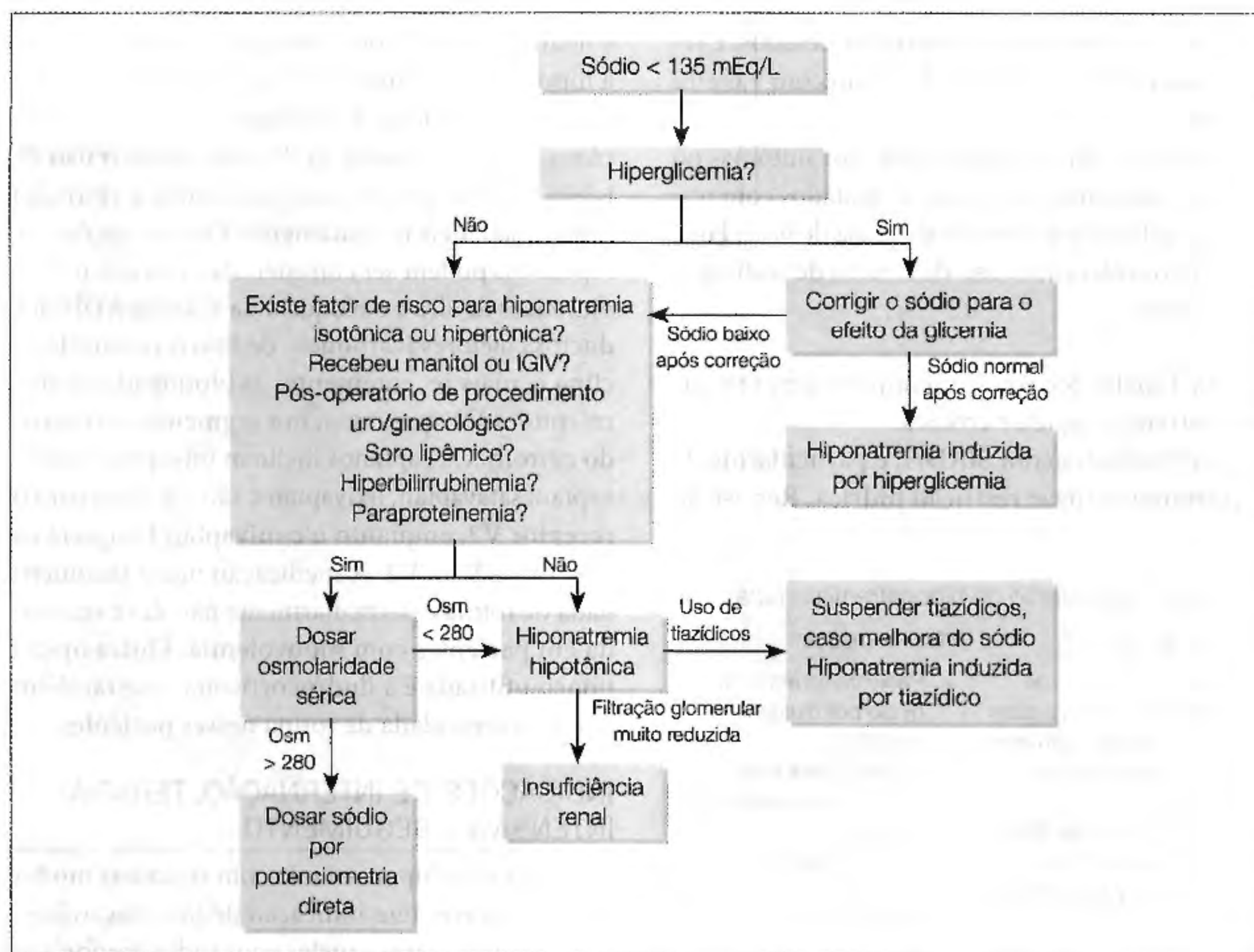


FIGURA 2 Diagnóstico etiológico de hiponatremia.

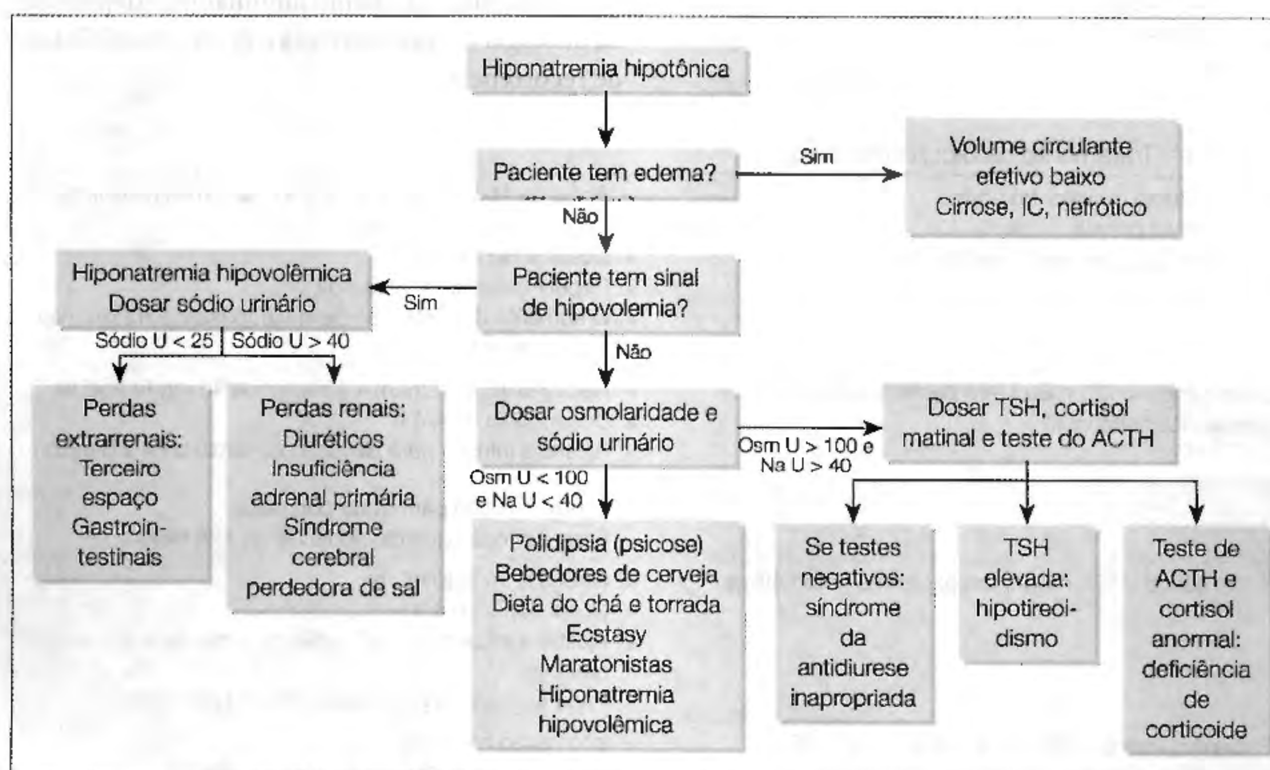


FIGURA 3 Hiponatremia hipotônica.

Deve-se atentar para evitar a correção rápida dos níveis de sódio pelo risco de síndrome de desmielinização osmótica. Pacientes com correção da natremia maior que 10-12 mEq/L por dia estão sob risco, principalmente se essa velocidade de correção for mantida por mais de 24 horas. A síndrome de desmielinização osmótica é uma situação com alta letalidade e sequelas significativas, mas de possível tratamento, sendo necessário induzir novamente hiponatremia se o paciente desenvolver sintomas dessa síndrome. O quadro clínico usual é o de acometimento de tronco com tetraplegia, paralisia pseudobulbar, coma e múltiplos pares cranianos acometidos. Na ressonância magnética aparecem imagens de mielinólise pontinha com tronco cerebral de coloração branca.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. N Engl J Med 2000;342:1581-9.
2. Adrogué HJ, Madias NE. The challenge of hyponatremia. J Am Soc Nephrol. 2012 Jul;23(7):1140-8.
3. Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. N Engl J Med. 2007;356:2064.
4. Ellison DH. Disorders of sodium and water. Am J Kidney Dis. 2005;46(2):356-61.
5. Goh KP. Management of hyponatremia. Am Fam Physician. 2004;69:2387-94.
6. Knepper MA, Kwon TH, Nielsen S. Molecular pgysiology of water balance. N Engl J Med. 2015 Apr 2;372(14):1349-58.
7. Kugler JP, Husted T. Hyponatremia and hypernatremia in the elderly. Am Fam Physician. 2000;61:3623-30.
8. Kumar S, Berl T. Sodium. Lancet. 1998;352:220-8.
9. Moritz ML, Ayus JC. Maintenance intravenous fluids in acutely ill patients. N Engl J Med. 2015 Oct;373(14):1350-60.
10. Overgaard-Steensen C, Ring T. Clinical review: practical approach to hyponatraemia and hypernatraemia in critically ill patients. Crit Care. 2013 Feb 27;17(1):206.
11. Sbardella E, Isidori AM, Arnaldi G, et al. Approach to hyponatremia according to the clinical setting: Consensus statement from the Italian Society of Endocrinology (SIE), Italian Society of Nephrology (SIN), and Italian association of Medical Oncology (AIOM). J Endocrinol Invest. 2018 Jan;41(1):3-19.
12. Sterns RH, Hix JK, Silver S. Treatment of hyponatremia. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2010;19:493.
13. Sterns RH, Nigwekar SU, Hix JK. The treatment of hyponatremia. Semin Nephrol. 2009;29:282.
14. Sterns RH. Diagnostic evaluation of adults with hyponatremia. UpToDate, 2018. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 4 jun. 2018.
15. Sterns RH. Disorders of plasma sodium – causes, consequences, and correction. N Engl J Med. 2015 Jan 1;372(1):55-65.
16. Sterns RH. Overview of the treatment of hyponatremia in adults. UpToDate, 2018. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 4 jun. 2018.
17. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. Am J Med. 2013;126:S1.

87

Hipernatremia

Patrick Aureo Lacerda de Almeida Pinto
Lucas Oliveira Marino
Rodrigo Antonio Brandão Neto

Pontos importantes

- A hipernatremia é definida como sódio sérico > 145 mEq/L.
- A maioria dos casos é associada a perda hídrica considerável. Em pacientes alertas e com acesso à água, a hipernatremia só ocorre se houver alterações do mecanismo da sede.
- Pode ser associada a hipervolemia, euvolemia e hipovolemia.
- A osmolaridade urinária é o principal exame para determinar a etiologia da hipernatremia.
- Pacientes com hipernatremia e osmolaridade urinária diminuída apresentam possível diagnóstico de *diabetes insipidus*, que pode ocorrer associado a trauma craniano, distúrbios hidroeletrolíticos, tumores intracranianos ou ainda medicações.
- Em pacientes com hipernatremia aguda grave pode ser considerada uma correção relativamente rápida.
- Em pacientes desidratados e com alteração de sinais vitais, em primeiro lugar é preciso repor a volemia com soluções isotônicas até se obter os sinais vitais estáveis.
- Deve-se calcular a variação esperada da natremia com cada litro de solução hipotônica.
- A variação desejada da natremia é de 8 a 10 mEq/L em 24 horas.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

A hipernatremia é definida por uma concentração de sódio sérico > 145 mEq/L. Sua incidência na população geral varia de 0,5% a 3,4% no momento da admissão hospitalar e é de cerca de 0,5% dos pacientes que procuram o departamento de emergência (DE), e ocorre durante a internação em até 7% dos pacientes admitidos no DE.

Quase que invariavelmente, a hipernatremia é um distúrbio associado à perda de água, por perdas renais ou extrarrenais. Pode ocorrer raramente por sobrecarga de sódio pelo uso de salina hipertônica ou cloreto de sódio por via oral. O consumo de potássio sem consumo de água associado eleva também os níveis de sódio sérico. Os pacientes são protegidos da hipernatremia pelo mecanismo de sede, que induz à ingestão de água. Alterações do mecanismo de sede determinam risco aumentado de desenvolver hipernatremia.

O mecanismo da sede é mediado pelos osmorreceptores, que são um grupo de neurônios que detectam as alterações da osmolaridade sérica e desencadeiam a sensação de sede e secreção de vasopressina. Os osmorreceptores são localizados anteriormente ao terceiro ventrículo na mesma região do núcleo paraventricular. O hormônio antidiurético (ADH) ou vasopressina é produzido nos núcleos supraóptico e paraventricular no hipotálamo e armazenado na neuro-hipófise, que é uma continuação de axônios terminais de neurônios que secretam vasopressina e ocitocina. Nela fica depositada em grânulos uma grande quantidade de vasopressina, que é suficiente para garantir 7 a 10 dias de máxima antidiurese e 1 mês de antidiurese normal.

A osmolalidade é mantida entre 275-295 mosm/kg e o mecanismo para manter essa relação constante é dependente da ingesta e conservação de água. Quando ocorre perda de água há o aumento de osmolalidade. Elevações de 1% na osmolalidade implicam maior secreção de vasopressina, que estimula a retenção de água pelo rim. A secreção de vasopressina possui relação linear com a osmolalidade.

A vasopressina tem papel importante na resposta renal para conservar água. Apenas 18 litros

do filtrado glomerular atingem os ductos coletores devido ao mecanismo de reabsorção tubular. A vasopressina atua sobre receptores antidiuréticos nos ductos coletores ao gerar AMP cíclico e transportar os canais de aquaporina-2 do citoplasma das células epiteliais para a superfície luminal. Esses canais permitem movimento livre de água. Na ausência de vasopressina, os canais de aquaporina ficam fora da membrana apical e a água não é transferida para fora do ducto coletor. A vasopressina também estimula a síntese dos canais de aquaporina.

Outros fatores associados à regulação da vasopressina são os receptores volumétricos de alta pressão na aorta e os de baixa pressão no átrio direito. Os impulsos desses receptores são carreados pelos pares cranianos IX e X ao longo do tronco cerebral e da medula e agem primariamente para inibir a secreção de vasopressina.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

A hipernatremia pode ser classificada clinicamente em:

- Hipovolêmica: quando o paciente perde água livre e sódio, porém mais água do que sódio. Pode ocorrer por perdas renais (p. ex., uso de diuréticos) ou extrarrenais de água (p. ex., diarreia)
- Euvolêmica: é decorrente, na maioria das vezes, da desidratação, ou seja, da perda de água livre do plasma, e, com isso, a quantidade total de sódio corporal não muda. Nesta situação poderia ocorrer por *diabetes insipidus* e/ou perdas insensíveis (sudorese, taquipneia).
- Hipervolêmica: sobrecarga de volume, geralmente devido à infusão excessiva de soluções cristaloides. Pode ocorrer também devido a erros em hemodiálise ou ingestão excessiva de sal (tentativa de suicídio).

Os mecanismos de proteção da sede e manutenção da osmolaridade são muito eficientes e conseguem manter os valores da osmolaridade com variação de apenas 1 a 2%. Assim, pacientes alertas quase sempre conseguem manter sua osmolaridade dentro da normalidade, mesmo com grandes perdas de água. Para ocorrer uma hipernatremia com sódio > 150 mEq/L nestes pacientes é necessário que exista alguma alteração nos mecanismos de sede.

Alguns pacientes são particularmente suscetíveis ao desenvolvimento de hipernatremia. Entre eles podemos citar:

- Idosos com capacidade mental comprometida e acesso à água limitado.
- Pacientes críticos intubados ou recebendo dieta por via enteral (sem reposição adequada de água livre).
- Paciente com *diabetes insipidus* com acesso limitado à água por algum motivo.

Em pacientes com acesso à água e mecanismos da sede intactos, é improvável a ocorrência de hipernatremia. A Tabela 1 resume as principais causas de hipernatremia.

Pacientes com hiperaldosteronismo primário ou com síndrome de Cushing podem cursar com discretas hipernatremias, secundárias à retenção de sódio pela aldosterona, mas raramente os valores de sódio desses pacientes ultrapassam níveis de 150 mEq/L, e na maioria dos casos a natremia se encontra dentro dos limites da normalidade (em geral próximo ao limite superior da normalidade).

Para proteção dos efeitos da perda de água do tecido cerebral, esperada em pacientes com hipernatremia, ocorre um mecanismo de produção cerebral, osmólitos ou osmóis idiogênicos, que

TABELA 1 Principais mecanismos e etiologia da hipernatremia

Perda de água livre não reposta (deve haver sede e/ ou acesso à água prejudicados)
▪ Perdas insensíveis e suor
▪ Perdas gastrointestinais
▪ Uso de diuréticos
▪ *Diabetes insipidus* nefrogênico ou central
▪ Diurese osmótica:
– Hiperglicemia
– Dieta hiperproteica (principalmente nasoentérica) gerando ureia
– Manitol
▪ Lesões hipotalâmicas que prejudicam a sede ou função do osmorreceptor:
– Hipodipsia primária
– Excesso de mineralocorticoide gerando *reset* do osmostato
Perda de água para dentro das células
▪ Exercício extenuante ou convulsões
▪ Sobrecarga de sódio
▪ Ingestão ou infusão de soluções salinas
▪ Alimentos ricos em soja (*soy bean*, a intoxicação praticamente não ocorre em nosso meio)

equilibram a osmolaridade cerebral com a osmolaridade plasmática.

ACHADOS CLÍNICOS

Os sintomas são dependentes da velocidade de instalação da hipernatremia e de sua gravidade. A instalação rápida em menos de 48 horas geralmente é associada a quadros clínicos mais graves. Em pacientes com mecanismo de sede intacto, o primeiro sintoma a aparecer é a sede. No exame físico deve-se procurar por sinais incipientes de hipovolemia, como hipotensão ortostática (queda > 20 mmHg na pressão arterial sistólica [PAS] e 10 mmHg na pressão arterial diastólica [PAD]) e aumento da frequência cardíaca em ortostase (> 30 bpm).

Os pacientes podem apresentar sinais e sintomas de desidratação como mucosas secas, olhos encovados e perda de turgor da pele. A presença de edema de extremidades em paciente com hipernatremia sugere sobrecarga volêmica associada.

Os pacientes precisam ser avaliados do ponto de vista neurológico quanto a nível de consciência, resposta motora e reflexos profundos. Pacientes com hipernatremia podem evoluir com agitação, irritabilidade e letargia; já os quadros graves podem cursar com espasmos musculares, hiper-reflexia e piora da letargia. Quadros extremamente graves e agudos podem cursar com coma e apneia. Se a hipernatremia grave se desenvolve no decorrer de minutos a horas, como em uma *overdose* maciça de sal em uma tentativa de suicídio, o encolhimento repentino do cérebro pode causar uma hemorragia intracraniana. Outra complicação potencial em hipernatremia aguda grave é a trombose de seio cavernoso. A Tabela 2 correlaciona os sintomas de hipernatremia com a velocidade de sua instalação.

Os pacientes podem apresentar sintomas associados a condições subjacentes. Assim, pacientes com *diabetes insipidus* podem cursar com poliúria, e aqueles com síndrome de Cushing podem apresentar fácies em lua cheia e estrias violáceas, entre outros estigmas da síndrome.

A avaliação de pacientes com hipernatremia deve levar em consideração fatores potenciais que podem causá-la, por exemplo um trauma cranioencefálico e pós-operatório de neurocirurgia. Avalia-se, ainda, se o paciente apresenta doença renal crônica e medicações que podem causar *diabetes insipidus*. A Tabela 3 resume essas medicações.

Lembre-se ainda de condições metabólicas que causam diabetes, como hipercalcemia, hipocalemia grave, desnutrição proteica. Nefropatias túbulo-intersticiais também podem cursar com hipernatremia, e entre elas podemos citar:

- Poliúria pós-desobstrução de via urinária.
- Recuperação de necrose tubular aguda.
- Doença renal policística.
- Anemia falciforme.
- Síndrome de Sjögren.
- Amiloidose.
- Gestação (vasopressinase placentária).

EXAMES COMPLEMENTARES E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico de hipernatremia é realizado com a dosagem de sódio com valores > 145 mEq/L. Caso

TABELA 2 Tempo de instalação da hipernatremia e sintomas

Aguda < 48 h	Crônica > 48 h	Outros achados
Coma	Oligo/assintomático	Sede excessiva
Convulsões	Letargia	Poliúria/polaciúria
Irritabilidade	Confusão mental	Diarreia/vômitos

TABELA 3 Medicações que podem causar hipernatremia

Diabetes insipidus nefrogênico	*Diabetes insipidus* central	Perdas renais	Perdas gastrointestinais
• Lítio • Aminoglicosídeos • Anfotericina B • Vitaminas A e D • Cisplatina • Antagonistas de vasopressina	• Fenitoína • Etanol	• Diuréticos de alça • Manitol	• Lactulose • Sorbitol

exista dúvida com relação à presença ou não de hipernatremia, pode-se solicitar medição iônica direta ou osmolaridade sérica (osmolaridade sérica > 295 mOsml/L sugere sódio > 145-147 mEq/L). Por definição, salienta-se que todos os pacientes hipernatrêmicos são hipertônicos.

Recomenda-se solicitar função renal e demais eletrólitos, como potássio e o cálcio. Uma relação ureia/creatinina > 40 sugere depleção de volume com lesão renal pré-renal. O exame de urinálise pode mostrar alterações na densidade urinária ou presença de cilindros hialinos, sugestivos de lesão pré-renal, ou cilindros granulosos que podem ocorrer em pacientes com necrose tubular aguda.

A hipernatremia pode eventualmente ser mascarada por fatores que alteram a medição indireta do íon, que devem ser descartados. Esses fatores incluem:

- Hiperglicemia: devido ao efeito osmótico da glicose no plasma (a cada aumento de 100 mg/dL da glicemia acima de 100 mg/dL, ocorre uma redução de 1,6 mEq/L no sódio sérico).
- Hiperproteinemia.
- Hiperlipidemia.

Para o diagnóstico etiológico da hipernatremia, é importante a avaliação da osmolaridade urinária, o principal determinante da atividade do hormônio antidiurético (ADH). Assim:

- Osmolaridade urinária < 300mOsm/L sugere inefetividade do ADH, que pode ocorrer por:
  1. Deficiência de ADH (*diabetes insipidus* central): responsiva à administração exógena de ADH.
  2. Resistência a ADH (*diabetes insipidus* nefrogênico): não responsivo à administração de ADH exógeno; portanto, a osmolaridade urinária não se altera após sua administração.
- Osmolaridade urinária > 800 mOsm/L indica uma resposta adequada do néfron à ação do ADH e capacidade preservada de concentração urinária. Ocorre nas seguintes situações:
  1. Perdas extrarrenais (perdas insensíveis ou gastrintestinais).
  2. Diurese osmótica.
  3. Sobrecarga de sódio (NaCl, $NaHCO_3$, excesso de mineralocorticoides).
  4. Ureia (dieta hiperproteica, sangramento digestivo, hipercatabolismo por queimaduras ou uso de esteroides).
  5. Glicose ou manitol no plasma em excesso.
  6. Hipodipsia primária (condição rara de distúrbio da sede).
- Osmolaridade urinária entre 300 e 800 mOsm/L pode ser vista em:
  - *Diabetes insipidus* parcial tanto central quanto nefrogênico.
  - *Diabetes insipidus* central com depleção de volume.
  - Uso de diuréticos de alça.

A Figura 1 resume a abordagem diagnóstica em pacientes com hipernatremia.

TRATAMENTO

Em primeiro lugar, é necessário avaliar se o paciente apresenta instabilidade hemodinâmica ou choque. Se for este o caso, administra-se a princípio salina isotônica.

Em pacientes em que se sabe que a hipernatremia é aguda, como em ingestão intencional e sobrecarga de cloreto de sódio em tentativas de suicídio com menos de 6 horas de apresentação, pode-se repor o déficit de água livre rapidamente sem eventos adversos. Contudo, mais de 95% das hipernatremias são crônicas. Uma forma de correção que pode ser utilizada nesses pacientes é a seguinte:

- Utilizar solução com glicose 5%; solução de escolha com taxa de infusão de 3-6 mL/kg/hora.
- Objetivo de diminuir a natremia em 1-2 mEq/L/hora.
- Monitorização da natremia a cada 4-6 horas.
- Quando houver concentração de sódio perto de 145 mEq/L, deve-se reduzir a velocidade da infusão para 1 mL/kg/hora.

A hipernatremia é muitas vezes associada à restrição ao acesso à água livre. Assim, reestabelecer o acesso ou suprir a necessidade diária de H_2O (≥ 1 L/dia) pode ser suficiente para corrigir a hipernatremia.

Uma das medidas mais importantes é a avaliação do estado volêmico. Como já comentado, em pacientes hipovolêmicos deve-se realizar a expansão volêmica com salina isotônica (SF 0,9% → 154 mEq/L de sódio) até recuperar os sinais vitais estáveis. Assim que se atingir a euvolemia, dosa-se novamente o sódio sérico, calcula-se o déficit de água livre e realiza-se a reposição. O déficit de água livre pode ser calculado com a fórmula a seguir:

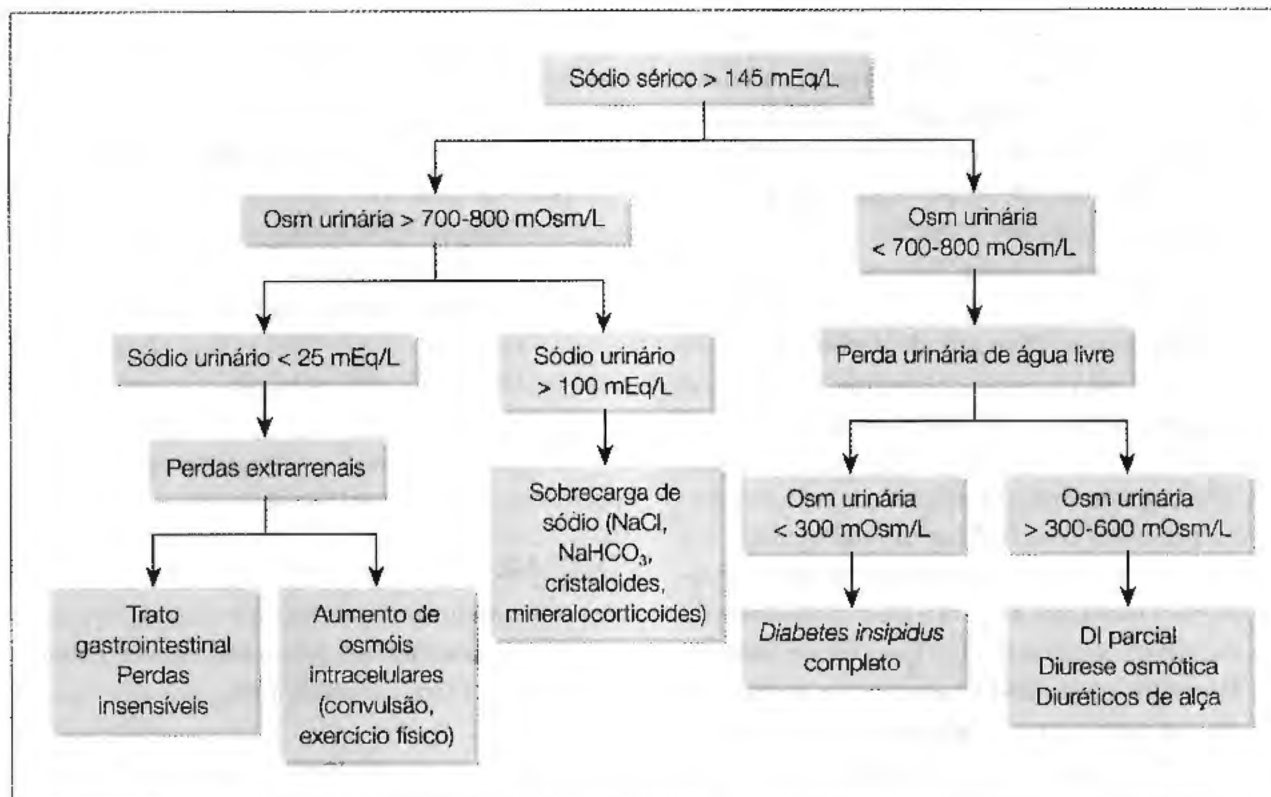


FIGURA 1 Abordagem diagnóstica em pacientes com hipernatremia.
DI: *diabetes insipidus*; Osm: osmoloaridade.

Déficit de água livre (L) =
[(sódio sérico – 140)/140] × água corporal total

Água corporal total = peso × 0,6 (homens)
ou 0,5 (mulheres) / Se idoso, 0,5 (homens)
ou 0,45 (mulheres)

Quando a adaptação das células cerebrais é incompleta (início em menos de 48 horas), a taxa de correção da hipernatremia aguda pode ser realizada a 1 mEq/L/h. Em um paciente alerta capaz de beber água com segurança, a via de administração recomendada pela maioria dos autores é de dois terços de água livre por via oral e um terço de água por via intravenosa. Se a hipernatremia for crônica (início > 48 horas), a taxa de correção deve ser mais lenta, para evitar o risco de edema cerebral, a não mais que 0,5 mEq/L/h ou 10 a 12 mEq/24 h. Para realizar essa correção recomendamos a utilização da fórmula de Androgué, que estima a variação da natremia com cada litro de solução infundida. A fórmula é apresentada a seguir:

Variação de sódio para cada litro de solução infundido = (sódio sérico – sódio solução)/(água corporal total (ACT) + 1)

Vale ressaltar a concentração de sódio de diferentes soluções:

- NaCl 0,9%: 154 mEq/L.
- NaCl 0,45%: 77 mEq/L.
- SG 5%: 0 mEq/L.

Assim se infundirmos SG 5% em um homem de 70 kg com sódio 160 mEq/L, estima-se uma redução de 3,7 mEq/L no sódio sérico para cada litro de solução glicosada.

Deve-se lembrar que essas fórmulas são meras estimativas, com pouca validação prática, embora sejam a conduta padrão. Ao longo da reposição deve-se dosar o sódio sérico a cada 4-6 horas.

Em nosso serviço recomendamos no tratamento:

- A variação de sódio nas primeiras 24 h não pode ultrapassar 8-10 mEq/L, para hipernatremia crônica (> 48 h de duração).
- Se o sódio sérico variar mais do que isso, existe o risco de edema cerebral.
- Para hipernatremia aguda utilizamos uma taxa de correção de 1 mEq/L/h nas primeiras 6 a 8 horas.
- A reposição pode ser realizada tanto com glicose a 5% como com salina a 0,45% ou 0,225%.
- Vale ressaltar que a cada litro infundido de glicose a 5% existe 1 L de água livre, para salina a

0,45% (77 mEq/L de Na) existe 0,5 L e para salina a 0,225% (38 mEq/L de Na) existe 0,75 L.

- Optamos por soluções salinas quando se deseja repor o déficit de água livre associado à reposição volêmica.
- Sempre tratar a causa de base (p. ex., suspensão de diuréticos, tratar diarreia).

Em pacientes euvolêmicos em que frequentemente podemos ter hipernatremia associada a *diabetes insipidus*, recomendamos:

- Corrigir o déficit de água livre e simultaneamente tratar a causa de base.
- No *diabetes insipidus* central, pode-se prescrever acetato de desmopressina (DDAVP), SC ou intranasal. Raramente pode-se considerar o uso da via intravenosa. As doses são:
  - Via nasal: dose inicial de 5 μg a cada 12-24 h. Pode variar de 5 a 100 μg ao dia, mas geralmente a dose inicial é suficiente para o controle dos sintomas.
  - Via SC: 1-4 μg ao dia.
- No *diabetes insipidus* nefrogênico deve-se tentar controlar o agente etiológico (p. ex., suspender medicação culpada). As opções de tratamento farmacológico incluem:
  - Diurético tiazídico, associado à restrição de sódio da dieta. Pode ser útil em reduzir a poliúria (a indução de discreta hipovolemia aumenta a reabsorção de sódio e água do túbulo proximal e reduz o aporte de água livre para os segmentos disfuncionais do néfron).
  - A amilorida deve ser prescrita quando o *diabetes insipidus* é induzido por lítio.

Em pacientes com hipernatremia e hipervolemia recomendamos:

- Suspender o aporte de sódio.
- Repor o déficit de água livre de acordo com as fórmulas citadas.
- Administrar diuréticos, tanto para sobrecarga volêmica quanto para sobrecarga de sódio. Dessa forma, associam-se tiazídicos com diuréticos de alça.

INDICAÇÕES DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR, TERAPIA INTENSIVA E SEGUIMENTO

Pacientes com hipernatremia com sintomas graves ou com valores de sódio de 155-160 mEq/L ou mais têm indicação de internação hospitalar. Os pacientes com raros casos de hipernatremia aguda grave têm indicação de internação em UTI. Outras indicações de UTI são dependentes das condições subjacentes. A necessidade de seguimento ambulatorial é dependente da etiologia da hipernatremia.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Knepper MA, Kwon TH, Nielsen S. Molecular pgysiology of water balance. N Engl J Med. 2015 Apr 2;372(14):1349-58.
2. Moritz ML, Ayus JC. Maintenance intravenous fluids in acutely ill patients. N Engl J Med. 2015 Oct;373(14):1350-60.
3. Overgaard-Steensen C, Ring T. Clinical review: practical approach to hyponatraemia and hypernatraemia in critically ill patients. Crit Care. 2013 Feb 27;17(1):206.
4. Sterns RH. Diagnostic evaluation of adults with hyponatremia. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 6 jun. 2018.
5. Sterns RH. Disorders of plasma sodium – causes, consequences, and correction. N Engl J Med. 2015 Jan 1;372(1):55-65.
6. Sterns RH. Etiology and evaluation of hypernatremia in adults. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 6 jun. 2018.
7. Sterns RH. Overview of the treatment of hyponatremia in adults. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 6 jun. 2018.
8. Sterns RH. Treatment of hypernatremia. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 6 jun. 2018.

Hipocalemia

Lucas Oliveira Marino
Patrick Aureo Lacerda de Almeida Pinto
Rodrigo Costa Bonardi

Pontos importantes

- A hipocalemia é definida pela concentração sérica de potássio menor que 3,5 mEq/L.
- Estratifica-se conforme as concentrações: 1) leve: 3,1-3,5 mEq/L; 2) moderada: 2,5-3,0 mEq/L; 3) grave: < 2,5 mEq/L.
- As causas mais comuns são vômitos, diarreia e uso de diuréticos.
- As manifestações clínicas associadas à hipocalemia são principalmente neuromusculares e cardíacas. São proporcionais ao grau de hipocalemia e à sua velocidade de instalação.
- De forma geral, só costumam ocorrer quando o potássio sérico atinge concentrações menores que 3 mEq/L.
- Na grande maioria dos casos, a etiologia pode ser determinada através da história clínica. Nos casos nos quais não é possível a pronta identificação da causa, as principais medidas serão avaliação da excreção renal de potássio e avaliação do equilíbrio acidobásico.
- Recomenda-se a realização de eletrocardiograma como parte inicial da avaliação de todo paciente com hipocalemia moderada a grave. Alterações em níveis mais modestos são incomuns e usualmente só ocorrem se K^+ < 2,7 mEq/L.
- Nos pacientes que não apresentam perda de potássio urinária associada, a reposição preferencial é por via oral, em doses moderadas, por dias a semanas.
- Nos pacientes que apresentam hipocalemia moderada a grave (< 2,5-3,0 mEq/L) ou sintomáticos (fraqueza/paralisia muscular, rabdomiólise ou arritmias), orienta-se a reposição por via endovenosa.
- As concentrações máximas de K^+ nas soluções são 80 mEq/L em veia periférica e 120 mEq/L em veia central – infusão de 10-20 mEq/hora. Considerar infusão em veia central se > 10 mEq/hora, em decorrência de dor e flebite.
- Concentrações de potássio tão elevadas quanto 200 mEq/L em infusões de 20 mEq/hora parecem ser seguras no contexto de terapia intensiva.
- Monitorização cardíaca contínua é recomendada caso se infunda > 10 mEq/hora, em casos de alterações eletrocardiográficas ou doença cardíaca que predisponha a maior risco de arritmias (síndrome do QT longo, infarto do miocárdio, intoxicação por digoxina).
- Se hipocalemia associada a hipomagnesemia, a reposição isolada de potássio pode se apresentar refratária. Recomenda-se a reposição de magnésio.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

O potássio é um íon de predomínio intracelular, absorvido via oral ou recebido via infusões endovenosas e excretado na urina. A hipocalemia é um problema clínico comum, resultante de ingesta reduzida de potássio, aumento de translocação celular de potássio ou, mais frequentemente, maiores perdas de potássio pelo trato gastrointestinal ou urinário.

A hipocalemia é definida pela concentração sérica de potássio menor que 3,5 mEq/L, muito embora as manifestações clínicas só ocorram em níveis séricos mais reduzidos (< 2,5 mEq/L). Estratifica-se conforme as concentrações: 1) leve: 3,1-3,5 mEq/L; 2) moderada: 2,5-3,0 mEq/L; 3) grave: < 2,5 mEq/L.

Os protótipos dos pacientes acometidos pela hipocalemia são aqueles que recebem drogas espoliadoras de potássio (especialmente diuréticos) e/ ou hospitalizados. Os indivíduos com doença cardiovascular são particularmente mais suscetíveis às consequências clínicas da hipocalemia.

Uma análise retrospectiva de dados bioquímicos de mais de 50.000 pacientes internados, publicada

há mais de três décadas, aponta que 21% dos casos desenvolveram hipocalemia durante a hospitalização e 5,2% apresentaram $K^+ < 3$ mEq/L. É interessante notar que mais da metade das observações foram atribuídas a drogas ou a fluidos endovenosos. Já uma publicação recente salientou que 4,5% de 1.060 idosos que iniciaram uso de diuréticos tiazídicos devido a hipertensão apresentaram hipocalemia.

Uma depleção de potássio e consequente hipocalemia pode ocorrer devido à redução da ingesta ou ao aumento da perda corporal e, portanto, persistir a despeito de sinalização hormonal e função renal normais. Estima-se que uma redução nos níveis séricos da ordem de 0,3 mEq/L associa-se a um comprometimento de 100 mEq dos estoques corporais, excluindo-se redistribuição transcelular do processo. Na homeostase do potássio, sua distribuição é regulada pela insulina e por catecolaminas beta-adrenérgicas, que elevam a captação celular via bomba Na^+/K^+ ATPase. Outro hormônio fundamental é a aldosterona, que promove excreção de K^+ no néfron distal.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

As causas amplamente comuns são vômitos, diarreia e uso de diuréticos.

Causas associadas a drogas

- Drogas associadas a *shift* intracelular de potássio:
  - Agonistas beta-2-adrenérgicos: epinefrina, descongestionantes nasais (pseudoefedrina), broncodilatadores (salbutamol, fenoterol, terbutalina).
  - Insulina.
  - Agentes tocolíticos (ritodrina).
  - Teofilina.
  - Cafeína.
  - Verapamil.
  - Cloroquina.
- Drogas que aumentam a excreção renal:
  - Diuréticos: o grau da hipocalemia está relacionado à dose, ao mecanismo de ação e à meia-vida. Uma coorte associou a diuréticos 36% dos casos de hipocalemia grave em mais de 800 pacientes internados. Alguns exemplos são:
- Acetazolamida.
- Tiazídicos: hidroclorotiazida, clortalidona, indapamida.
- Diuréticos de alça: furosemida, bumetanida, ácido etacrínico.
  - Mineralocorticoides: fludrocortisona.
  - Glicocorticoides em altas doses: na mesma coorte com 866 pacientes hospitalizados com hipocalemia grave, 31% foram associados a corticosteroides.
  - Antibióticos em altas doses: penicilina G, ampicilina.
  - Drogas associadas à depleção de magnésio: aminoglicosídeos, cisplatina, foscarnet, anfotericina B.
- Drogas que aumentam a perda de potássio nas fezes:
  - Poliestirenossulfonato de cálcio (Sorcal®).
  - Fosfato de sódio oral (preparo intestinal para colonoscopia ou enema baritado): essa formulação não está disponível comercialmente no Brasil, porém alguns serviços utilizam o fosfato de sódio disponível no nosso meio (*Fleet enema*) administrado por via oral. Foram reportadas hipocalcemia e hipocalemia em mais de 50% de idosos que receberam essa preparação via oral para preparo de colonoscopia ou enema baritado.
- Bicarbonato de sódio: administrado em pacientes com acidose tubular renal tipo II (proximal).

Causas não induzidas por drogas

- *Shift* transcelular de potássio:
  - Síndrome de realimentação.
  - Paralisia periódica tireotóxica: reportada em 2-8% em países asiáticos.
  - Paralisia periódica hipocalêmica familiar: condição rara de herança autossômica dominante, caracterizada por ataques súbitos de paralisia muscular e hipocalemia grave (frequentemente < 2,5 mEq/L), cujos gatilhos habituais são elevadas ingestas de carboidrato ou sal ou repouso pós-exercício físico intenso.
  - *Delirium tremens*: hipocalemia presumida por estimulação beta-adrenérgica secundária à síndrome de abstinência alcoólica grave, exacerbada pela ingesta cronicamente reduzida em etilistas. A gravidade de hipocalemia é correlata à concentração plasmática de epinefrina.
  - Ingestão de bário: bloqueia a transferência de potássio para fora das células. Casos gra-

ves podem estar associados a fraqueza muscular, paralisia e rabdomiólise. Náuseas e vômitos induzidos pela ingesta de bário podem exacerbar o quadro.
  - Redução aguda do K^+ sérico secundária à rápida absorção de potássio: observou-se redução de 0,4 mEq/L na calemia após 2,5 dias do início do tratamento de anemia megaloblástica em pacientes com hematócrito < 25%.
- Ingestão dietética inadequada: ingesta < 1 g/dia (25 mEq/dia) pode ocasionar depleção corporal de potássio e hipocalemia, porém é uma causa isolada rara.
- Perda de potássio nas fezes: a concentração de K^+ nas fezes é de 80-90 mEq/L, com perdas diárias estimadas em 10 mEq. Diarreias agudas ou crônicas, ileostomia e síndrome do intestino curto são condições que intensificam essas perdas.
- Perda renal de potássio:
  - Alcalose metabólica cloro-responsiva: depleção de cloro secundária a vômitos e drenagem nasogástrica.
  - Alcalose metabólica cloro-resistente:
    - Excesso verdadeiro de mineralocorticoide:
      - Hiperaldosteronismo primário (adenoma adrenal, carcinoma adrenal ou hiperplasia adrenal bilateral).
      - Hiperplasia adrenal congênita (deficiência de 11-beta ou 17-alfa-hidroxilase).
      - Tumores secretores de renina.
      - Produção ectópica de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH).
      - Doença e síndrome de Cushing.
      - Hiperaldosteronismo supressível por corticoide.
      - Hipertensão renovascular (estenose de artéria renal).
    - Excesso aparente de mineralocorticoide:
    - Síndrome de Liddle.
    - Deficiência de 11-beta-hidroxiesteroide desidrogenase.
    - Bloqueio ao cotransporte sódio-cloro.
    - Síndrome de Bartter.
    - Síndrome de Gitelman.
  - Acidose tubular renal tipo I (distal): associada à hipocalemia grave (< 2 mEq/L), potencialmente ameaçadora à vida. Requer correção com bicarbonato de sódio e usualmente suplementação de potássio em longo prazo.
- Diabetes descontrolado: a diurese osmótica resultada determina aumento das perdas de potássio. Ademais, a administração de insulina sem reposição de K^+ em pacientes com cetoacidose ou estado hiperosmolar pode resultar em graves hipocalemias.
- Outras condições:
  - Depleção de magnésio: habitualmente, coexiste com a depleção de potássio, uma vez que diversas drogas e condições cursam com perdas de ambos os cátions. A depleção de magnésio reduz a concentração intracelular de K^+ e intensifica a perda renal.
  - Leucemias.

As principais causas de hipocalemia e os mecanismos associados são apresentados na Tabela 1.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas associadas à hipocalemia são principalmente neuromusculares e cardíacas, relacionadas à alteração na geração do potencial de ação responsável pela transmissão neural e muscular.

As manifestações são proporcionais ao grau de hipocalemia e à sua velocidade de instalação. De forma geral, só costumam ocorrer quando o potássio sérico atinge concentrações menores que 3 mEq/L; porém, em pacientes com queda rápida ou fatores predisponentes, por exemplo uso de digitálicos, a sintomatologia pode surgir com níveis maiores de potássio sérico. Além disso, a hipocalemia gera atraso na repolarização ventricular por inibir a atividade dos canais de potássio.

Isso posto, hipocalemias leves (3-3,5 mEq/L) são frequentemente assintomáticas. Caso contrário, manifestam-se com mínima fadiga ou fraqueza muscular. Sintomas associados a hipocalemias mais graves são: constipação (íleo paralítico), palpitações, síncope, fraqueza muscular, fadiga, paralisia ascendente e desconforto respiratório (K^+ < 2 mEq/L).

Inquirir sobre a história de medicações é fundamental, dada a importância das causas associadas a drogas. O mesmo deve ser feito a respeito da história patológica e inventário de sintomas, com atenção especial a insuficiência cardíaca, síndrome nefrótica, cirrose e sintomas gastrointestinais (vômito e diarreia). Quanto ao exame físico, vale salientar as alte-

TABELA 1 Mecanismos e causas de hipocalemia

Mecanismos	Observações	Causas
Ingesta reduzida	A ingesta normal de potássio é entre 40-120 mEq/dia	Uma vez que o rim é capaz de reduzir a excreção a 5-25 mEq/dia na presença de depleção de potássio, a baixa ingesta raramente causa hipocalemia
Influxo celular de potássio	O potássio corporal é predominantemente intracelular (Na-K-ATPase). Maior atividade desta ou alterações em outras vias transportadoras podem levar à hipocalemia pelo influxo celular de potássio	↑ Insulina ↑ Atividade beta-adrenérgica (IAM, abstinência alcoólica, ß2-agonistas, descongestionantes nasais), ↑ pH extracelular (alcaloses respiratória ou metabólica) Paralisia periódica hipocalêmica (hereditária autossômica dominante ou adquirida – hipertireoidismo) ↑ Hematopoiese (reposição terapêutica de B12 ou folato; fator estimulador de colônias de granulócito-macrófago) Hipotermia (acidental ou induzida)
Perdas gastrointestinais	TGI alto → alcalose metabólica → perda urinária de potássio	Vômitos, drenagem nasogástrica
	TGI baixo: secreções com ↑[HCO_3^-] → hipocalemia + acidose metabólica hiperclorêmica	Diarreias prolongadas (adenoma viloso, diarreia persistente), preparo para colonoscopia, pseudo-obstrução colônica
Perdas urinárias de potássio	Excesso de mineralocorticoide (frequentemente aldosterona) ↑ fluxo tubular distal de sódio e água → ↑ secreção de potássio	Diuréticos (acetazolamida, tiazídicos e de alça; dose-dependente) ↑ atividade mineralocorticoide (hiperaldosteronismo primário, hipertensão renovascular) Excreção de ânions não reabsorvidos (HCO_3^-, ß-hidroxibutirato) ATR I (distal) e II (proximal) Hipomagnesemia Tubulopatias genéticas (síndromes de Bartter e Gitelman)

IAM: infarto agudo do miocárdio; TGI: trato gastrointestinal.

rações esperadas na pressão arterial. A depleção de potássio aumenta as pressões sistólica e diastólica caso a ingesta de sódio não tenha sido restrita. Contudo, o achado de hipertensão pode levantar a suspeita de hiperaldosteronismo primário, síndrome de Cushing e excesso aparente de mineralocorticoide. Pressões reduzidas são condizentes com abuso de diurético, diarreia (hipovolemia), Bartter e Gitelman. Fraqueza muscular, paralisia ascendente e diminuição dos reflexos tendinosos profundos são achados neurológicos presumidamente proporcionais ao grau da hipocalemia.

Fraqueza muscular

A fraqueza muscular manifesta-se com níveis séricos < 2,5 mEq/L, caso sua instalação seja insidiosa. Em pacientes que apresentem hipocalemia de instalação aguda ou paralisia periódica hipocalêmica, a fraqueza muscular pode iniciar-se com níveis mais elevados.

O padrão é similar ao apresentando na hipercalemia – ascendente, progressiva, que se inicia nas pernas e progride para tronco e braços – e pode simular quadro de paralisia flácida aguda sugerindo Guillain-Barré. A paralisia muscular pode evoluir para paralisia da musculatura respiratória, ocasionando insuficiência respiratória e óbito.

A depleção grave de potássio (< 2,5 mEq/L) pode ocasionar, ainda, cãibras, rabdomiólise e consequente mioglobinúria.

Manifestações cardíacas

As arritmias cardíacas associadas à hipocalemia apresentam grande variedade – ectopias atriais e ventriculares, bradicardia sinusal, bloqueios atrioventriculares, taquicardias supraventriculares e juncionais, fibrilação e taquicardia ventriculares.

Recomenda-se a realização de eletrocardiograma como parte inicial da avaliação de todo paciente com hipocalemia moderada a grave. Alterações em níveis mais modestos são incomuns e usualmente só ocorrem se K^+ < 2,7 mEq/L. As mais comuns são redução da amplitude das ondas T (achatamento ou até inversão), depressão do segmento ST e ondas U (principalmente em V4-V6). Outros achados, especialmente em concomitância com

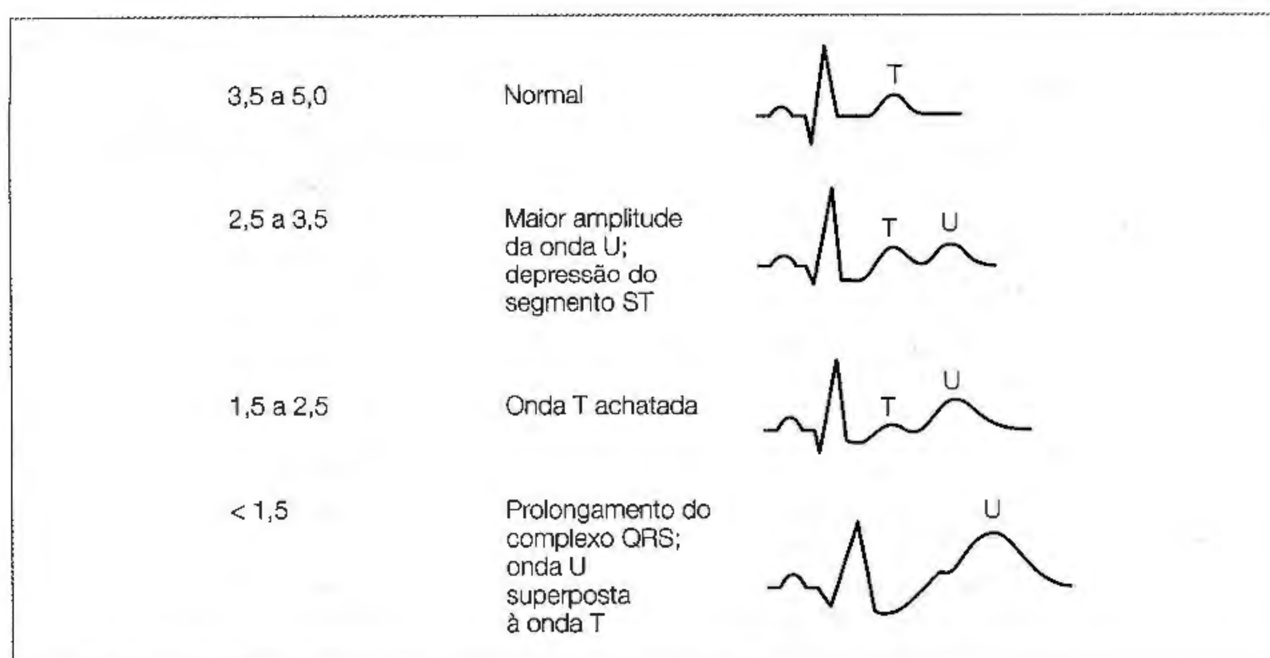


FIGURA 1 Alterações eletrocardiográficas na hipocalemia.

hipomagnesemia, incluem: prolongamento do intervalo QT, extrassistolia ventricular ($K^+ < 2{,}5$-$3{,}0$ mEq/L), arritmias ventriculares (taquicardia ventricular, *torsades de pointes*, fibrilação ventricular) e supraventriculares (taquicardia atrial paroxística, fibrilação atrial, *flutter*).

INVESTIGAÇÃO ETIOLÓGICA

A avaliação etiológica da hipocalemia deve se iniciar com anamnese do paciente, avaliação de comorbidades prévias e uso de medicações. Na grande maioria dos casos, a etiologia pode ser determinada através da história clínica (p. ex., diarreia, uso de diuréticos, vômitos etc.).

Em casos nos quais a pronta identificação da causa não é possível, as principais medidas serão avaliação da excreção renal de potássio – para distinguir perdas renais de outras etiologias – e avaliação do equilíbrio acidobásico, visto que algumas etiologias podem estar associadas a acidose/alcalose.

Avaliação da excreção renal de potássio

A avaliação da excreção renal de potássio permite distinguir perdas renais de potássio (diuréticos, hipoaldosteronismo primário) de outras etiologias de hipocalemia (perdas TGI, influxo celular etc.).

O método de escolha é a dosagem do potássio urinário de 24 horas, pois possui maior acurácia. Nos pacientes que apresentam $K^+_{\text{urinário}}$ 24 horas > 30 mEq/dia, há perda urinária de potássio. Vale ressaltar que, em pacientes com hipocalemia severa, essa medida não deve ser realizada, pois, neles, a reposição de potássio deve ser imediata, conforme descrito a seguir. Nessas ocasiões, podemos utilizar a razão $K^+_{\text{urinário}}/Cr_{\text{urinária}}$ em amostra isolada (*spot*); valores superiores a 13 mEq/g Cr sugerem perda urinária de potássio. Tais valores devem ser considerados apenas se o sódio urinário for > 30 mEq e a osmolaridade urinária for > osmolaridade sérica, o que sugere que o paciente não se encontra poliúrico. A dosagem do potássio urinário em amostra isolada é pouco acurada, pois é influenciada pelo volume urinário. De forma geral, valores superiores a 15 mEq/L sugerem perda renal de potássio.

A Tabela 2 resume a avaliação da excreção renal.

TABELA 2 Avaliação complementar da excreção urinária de potássio

Método	Observações	Interpretação
$K^+_{\text{urinário}}$ 24 horas*	Método mais acurado	> 30 mEq/dia: perda urinária
$K^+_{\text{urinário}}/Cr_{\text{urinária}}$ amostra isolada (*spot*)	Considerar somente se $Na_{\text{urinário}}$ > 30 mEq/L e $Osm_{\text{urinária}}$ > $Osm_{\text{plasmática}}$	> 13 mEq/g Cr: perda urinária
$K^+_{\text{urinário}}$ amostra isolada (*spot*)	Pouco acurado; influenciado pelo volume urinário	< 15 mEq/dia: perda extrarrenal

* Não utilizar se hipocalemia grave.

Avaliação do equilíbrio acidobásico

Após a avaliação da excreção urinária de potássio, a avaliação do equilíbrio acidobásico irá auxiliar na averiguação da etiologia, conforme resumido na Tabela 3.

TABELA 3 Equilíbrio acidobásico vs. excreção urinária de potássio

	Acidose metabólica	Alcalose metabólica
↑ excreção urinária de K^+	Cetoacidose diabética ATR I e II	Normotensão: diurético, vômitos, Gitelman, Bartter Hipertensão: hiperaldosteronismo primário, renovascular
↓ excreção urinária de K^+	Perda TGI baixo persistente (adenoma viloso de cólon, laxativos)	Diurético (coleta da urina após término do efeito)

TGI: trato gastrointestinal.

A Tabela 4 mostra os exames a serem considerados na investigação etiológica da hipocalemia.

TABELA 4 Exames considerados na investigação etiológica da hipocalemia

Exames laboratoriais iniciais: ■ K, Na, Cl, HCO_3, Mg ■ Glicose ■ Ureia e creatinina
Eletrocardiograma
Avaliação urinária: ■ $K^+_{urinário}$ amostra isolada (*spot*) ■ $K^+_{urinário}/Cr_{urinária}$ amostra isolada (*spot*): somente se $Na_{urinário} > 30$ mEq/L e $Osm_{urinária} > Osm_{plasmática}$ ■ $K^+_{urinário}$ 24 horas
Dosagem de renina e aldosterona
Gasometria arterial

TRATAMENTO

O tratamento da hipocalemia visa prevenir ou tratar a sintomatologia associada e as suas possíveis com-

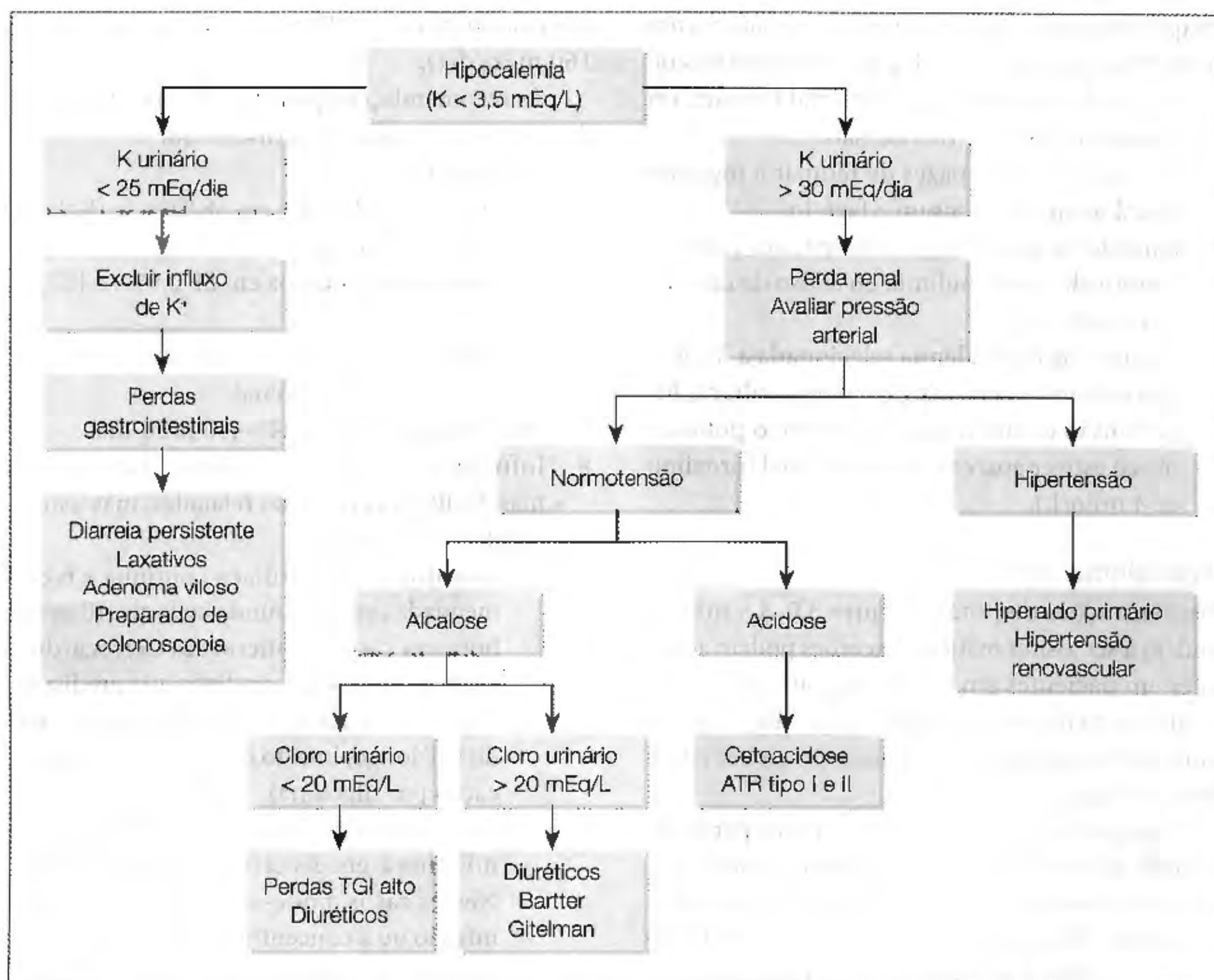


FIGURA 2 Investigação etiológica da hipocalemia.
TGI: trato gastrointestinal.

plicações graves. O déficit de potássio deve ser corrigido. Além disso, a causa básica deve ser identificada e o tratamento específico de base, instituído.

O principal tratamento é a reposição de potássio. A urgência da terapêutica e a via de administração irão depender da gravidade da hipocalemia, do ritmo de instalação e da presença de manifestações associadas.

A estimativa do déficit de potássio permite a correção à normocalemia, evitando a reposição excessiva, a qual pode gerar hipercalemia, principalmente em pacientes com disfunção renal. Vale ressaltar que a estimativa deve ser calculada apenas em pacientes com déficit de potássio verdadeiro; não deve ser utilizada em pacientes com cetoacidose diabética, hiperglicemia e etiologias distributivas, como paralisia periódica hipocalêmica. De forma geral, a redução de 1 mEq/L na calemia corresponde a aproximadamente 200 a 400 mEq de perda de potássio corporal.

Considera-se a reposição caso o K^+ for < 3,5 mEq/L, mesmo se o paciente for assintomático, com objetivo de manter ≥ 4 mEq/L. As indicações de reposição, de acordo com o National Council on Potassium in Clinical Practice, são:

- Em pacientes incapazes de reduzir a ingestão de sal ou que se recusam a fazê-lo.
- Quando há sintomas gastrointestinais (náusea, vômito, diarreia), bulimia ou abuso de diurético ou laxativo.
- Quando há hipocalemia relacionada a droga.
- Em pacientes com insuficiência cardíaca, hipertensão ou arritmias, mesmo se o potássio sérico estiver aparentemente normal (próximo de 4 mEq/L).

Hipocalemia leve

Concentrações de potássio entre 3,0-3,5 mEq/L tendem a ser assintomáticas. Exceções podem acontecer em pacientes em uso de digitálicos ou com insuficiência hepática, na qual a hipocalemia pode contribuir na geração de amônia e precipitar encefalopatia hepática.

Nos pacientes que não apresentam perda de potássio urinária associada, a reposição preferencial é por via oral, em doses moderadas, por dias a semanas. Recomenda-se a prescrição de 10-20 mEq 2-4 x/dia, a fim de evitar eventos adversos gastrointestinais (40-100 mEq/dia é usualmente adequado). Idealmente, não se deve exceder 200 mEq/dia em adultos. A formulação mais comum é a de cloreto de potássio – líquida (xarope), cuja formulação de 6% possui 12 mEq a cada 15 mL, ou em cápsulas (600 mg/cápsula = 8 mEq/cápsula). Caso a via oral não seja possível, a reposição deve ser feita por via endovenosa, conforme descrito adiante.

Em pacientes com excreção urinária de potássio elevada e/ou hiperaldosteronismo primário, considera-se a associação de diuréticos poupadores de potássio (amilorida ou espironolactona).

Hipocalemia moderada a grave ou sintomática

Em pacientes que apresentam hipocalemia moderada a grave (< 2,5-3,0 mEq/L) ou sintomáticos (fraqueza/paralisia muscular, rabdomiólise ou arritmias), a reposição de potássio deve ser intensificada. Orienta-se a utilização de via endovenosa, concomitante com a via oral, caso seja possível. Nesse caso, no que diz respeito à via oral, pode-se administrar 40 mEq de 3/4 x ao dia (120-160 mEq/dia).

As recomendações para reposição endovenosa de potássio em pacientes críticos são:

- Dose inicial:
  - 20-40 mEq diluídos em SF 0,9% se $[K^+]$ entre 2,5-3,0 mEq/L.
  - 40-80 mEq diluídos em SF 0,9% se $[K^+]$ < 2,5 mEq/L.
  - Reduzir dose em > 50% no caso de paciente com disfunção renal.
- Dose máxima diária: 240-400 mEq/dia.
- Infusão: 10-20 mEq/hora. Velocidades máximas de 40 mEq/hora são relatadas, mas usualmente desnecessárias.
  - Monitorização cardíaca contínua é recomendada caso se infunda mais que 10 mEq/hora em casos de alterações eletrocardiográficas ou doença cardíaca que predisponha a maior risco de arritmias (síndrome do QT longo, infarto do miocárdio, intoxicação por digoxina).
  - Considerar infusão em veia central se > 10 mEq/hora, em decorrência de dor e flebite. Nesses casos, pode-se diminuir a taxa de infusão ou a concentração da solução, sendo a segunda opção a preferida.
  - A diluição da reposição deve ser realizada com solução salina, visto que soluções com

glicose podem induzir liberação de insulina e consequentemente ocasionar hipocalemia rebote.

- Deve-se realizar a infusão preferencialmente em bomba de infusão contínua, a fim de se prevenir administrações inadvertidamente rápidas.
- As concentrações máximas de K^+ nas soluções são 80 mEq/L em veia periférica e 120 mEq/L em veia central. Uma coorte retrospectiva avaliou 495 situações de reposição de cloreto de potássio em unidade de terapia intensiva (20 mEq de potássio em SF 0,9% 100 mL a cada 1 a 8 infusões consecutivas). Observou-se incremento médio de 0,25 mEq/L na calemia para cada 20 mEq de infusão. Não se detectou nenhuma arritmia ameaçadora à vida, porém 10 episódios de hipercalemia leve foram relatados. Dessa forma, concentrações de potássio na reposição tão elevadas quanto 200 mEq/L à velocidade de 20 mEq/hora parecem ser seguras no contexto de terapia intensiva.

Vale ressaltar que, em pacientes que apresentam hipocalemia associada a hipomagnesemia (p. ex., uso de diuréticos, perdas TGI), a reposição isolada de potássio se apresenta refratária. Evidências apontam que a suplementação de magnésio pode otimizar o balanço de potássio em pacientes críticos. Nesses casos, deve-se repor o magnésio associado à reposição de potássio:

- Mg < 1 mg/dL – repor 4-8 g em 12-24 horas.
- Mg 1-1,5 mg/dL – repor 2-4 g em 4-12 horas.
- Mg 1,6-1,9 mg/dL – repor 1-2 g em 1-2 horas.

Dieta

Deve-se assegurar adequada ingestão dietética de potássio. Vale salientar que tais ingestões, ainda se elevadas, não são eficazes em corrigir perdas de potássio associadas à depleção de cloro (diuréticos, vômitos, drenagem nasogástrica), a menos que haja adequada ingesta concomitante desse ânion.

A ingestão dietética de potássio pode ser suficiente, entretanto, em pacientes assintomáticos, sem doença cardíaca e com K^+ entre 3-3,5 mEq/L. São exemplos de alimentos ricos em potássio:

- > 1.000 mg (25 mEq)/100 g: figo, melado de cana, algas marinhas.
- > 500 mg (12,5 mEq)/100 g: frutas secas, nozes, abacate, germe de trigo.
- > 250 mg (6,25 mEq)/100 g: vegetais (espinafre, tomate, brócolis, abóbora, beterraba, cenoura, couve-flor, batata), frutas (banana, melão, kiwi, laranja, manga), carnes.

Sais substitutos contêm em média 12 mEq/g de cloreto de potássio. Podem ser indicados, porém a ingestão excessiva ocasiona hipercalemia. Dieta hipossódica reduz a excreção urinária de potássio.

MONITORIZAÇÃO E SEGUIMENTO

A monitorização dos níveis de potássio deve ser realizada a cada 2-6 horas em pacientes com sintomas graves ou que tenham recebido reposição agressiva parenteral. A reposição endovenosa deve ser mantida até a resolução dos sintomas associados a hipocalemia e a níveis séricos superiores a 3,0 mEq/L. Caso esses objetivos tenham sido atingidos, a transição para terapia via oral deve ser realizada; a dose a ser utilizada é a mesma para pacientes com hipocalemia leve-moderada (20-80 mEq/dia). Em casos

TABELA 5 Principais formulações disponíveis para reposição de potássio

Produto	Apresentação	Via de administração	Observações
Cloreto de potássio 10%	1 ampola (10 mL) = 13,4 mEq	Endovenosa	Indicado se K^+ < 2,5 mEq/L, sintomático ou TGI não funcionante
Cloreto de potássio 19,1%	1 ampola (10 mL) = 25 mEq	Endovenosa	
Cloreto de potássio 6% (xarope)	15 mL = 12 mEq	Oral/enteral	Mais barato, porém pouco tolerado por possuir sabor desagradável
Cloreto de potássio cápsula 600 mg	8 mEq/cápsula	Oral	
Sulfato de magnésio 10%	1 ampola (10 mL) = 1 g de Mg	Endovenosa	
Sulfato de magnésio 20%	1 ampola (10 mL) = 2 g de Mg	Endovenosa	

TGI: trato gastrointestinal.

refratários, considerar a deficiência de magnésio concomitante, especialmente no paciente com insuficiência cardíaca, intoxicação por digoxina, ou tratamento com cisplatina ou com diuréticos de alça.

TABELA 6 Resumo do tratamento da hipocalemia

Tratar a causa básica para interromper a perda de potássio
Considerar reduzir a dose ou, se possível, suspender a diureticoterapia
Aumentar a ingestão dietética de potássio pode ser suficiente em pacientes assintomáticos, sem doenças cardíacas crônicas e com [K⁺] 3-3,5 mEq/L
Repor o déficit de magnésio
Reposição oral: ▪ Considerar se [K⁺] < 3,5 mEq/L, mesmo no paciente assintomático ▪ Pode-se indicar se [K⁺] < 4,0 mEq/L em pacientes com ICC, HAS ou arritmias ▪ Cloreto de potássio é a forma mais efetiva de reposição de perdas agudas ▪ 40-100 mEq/dia, VO, divididas em 2-4 tomadas é usualmente uma dose adequada ▪ Prescrever doses moderadas por dias a semanas para completa reposição
Reposição endovenosa: ▪ Indicada se [K⁺] < 2,5 mEq/L, sintomática ou para pacientes com TGI disfuncionante ▪ Dose inicial de 20-80 mEq em SF 0,9%, dependendo da gravidade da hipocalemia ▪ Redução ao menos de 50% na dose se disfunção renal ▪ Infusão de 10-20 mEq/hora ▪ Infusões > 10 mEq/hora podem requerer acesso venoso central ▪ Concentração máxima de 80 mEq/L em veia periférica
Recomenda-se monitorização cardíaca contínua caso reposição parenteral
Monitorizar níveis séricos de K⁺ a cada 1-6 horas
Concentrações de potássio tão elevadas quanto 200 mEq/L em infusões de 20 mEq/hora parecem ser seguras no contexto de terapia intensiva

HAS: hipertensão arterial sistêmica; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; TGI: trato gastrointestinal.

COMPLICAÇÕES E PROGNÓSTICO

As arritmias cardíacas podem ocorrer em pacientes com hipocalemia leve a moderada e em pacientes com isquemia miocárdica, insuficiência cardíaca, hipertrofia ventricular esquerda e que utilizam digoxina.

Uma coorte prospectiva com 2.402 pacientes submetidos a revascularização miocárdica cirúrgica evidenciou que $K^+ < 3,5$ mEq/L foi preditor de arritmia perioperatória (OR 2,2; IC 95% 1,2-4), arritmia intraoperatória (OR 2; IC 1-3,6) e *flutter*/fibrilação atrial pós-operatórios (OR 17; IC 95% 1-2,7). Houve associação da necessidade de reanimação cardiopulmonar com $K^+ < 3,3$ mEq/L ou > 5,2 mEq/L, mas sem significância estatística após ajuste de fatores confundidores. Evidências apontam para associação entre hipocalemia e risco de AVC. Uma coorte de mais de 3.000 adultos demonstrou que a hipocalemia estava associada a AVC isquêmico (OR 2,04; IC 95% 1,14-3,64) e AVC hemorrágico (OR 3,29; IC 95% 1,45-7,45).

Potássio sérico < 3 mEq/L está associado a maior mortalidade hospitalar. É o que aponta um estudo retrospectivo que incluiu mais de 37 mil pacientes, dos quais 866 (2,6%) tiveram níveis de $K^+ < 3,0$ mEq/L. A mortalidade geral foi de 1,89%, enquanto no referido subgrupo foi de 20,4%.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Beloosesky Y, Grinblat J, Weiss A, et al. Electrolyte disorders following oral sodium phosphate administration for bowel cleansing in elderly patients. Arch Intern Med. 2003 Apr 14;163(7):803-8.
2. Cohn JN, Kowey PR, Whelton PK, Prisant LM. New guidelines for potassium replacement in clinical practice: a contemporary review by the National Council on Potassium in Clinical Practice. Arch Intern Med. 2000;160:2429.
3. Crop MJ, Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R. Hypokalaemia and subsequent hyperkalaemia in hospitalized patients. Nephrol Dial Transplant. 2007;22:3471.
4. Dutch Internists Association (Nederlandse Internisten Vereniging [NIV]) guideline on electrolyte disorders. NIV 2012 PDF [Dutch] or in Neth J Med. 2013 Apr;71(3):153.
5. DynaMed Plus [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 – Record No. 115951, Hypokalemia; [updated 2015 Sep 17]; [about 10 screens]. Disponível em: http://www.dynamed.com/login.aspx?direct=true&site=DynaMed&id=115951.
6. Gennari FJ. Hypokalemia. N Engl J Med. 1998;339:451.
7. Huang CL, Kuo E. Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. J Am Soc Nephrol. 2007;18:2649.
8. Kim GH, Han JS. Therapeutic approach to hypokalemia. Nephron. 2002;92(Suppl 1):28.
9. Kraft MD, Btaiche IF, Sacks GS, et al. Treatment of electrolyte disorders in adult patients in the intensive care unit. Am J Health Syst Pharm. 2005 Aug 15;62(16):1663-82.
10. Kruse JA, Carlson RW. Rapid correction of hypokalemia using concentrated intravenous potassium chloride infusions. Arch Intern Med. 1990 Mar;150(3):613-7.
11. Lin SH, Lin YF, Chen DT, et al. Laboratory tests to determine the cause of hypokalemia and paralysis. Arch Intern Med. 2004;164:1561.
12. Lin SH, Lin YF, Halperin ML. Hypokalaemia and paralysis. QJM. 2001;94:133.
13. Makam AN, Boscardin WJ, Miao Y, et al. Risk of thiazide-induced metabolic adverse events in older adults. J Am Geriatr Soc. 2014 Jun;62(6):1039-45.

14. National Council on Potassium. Clinical practice review and consensus guideline on potassium replacement. Arch Intern Med. 2000 Sep 11;160(16):2429.
15. Oram RA, McDonald TJ, Vaidya B. Investigating hypokalaemia. BMJ. 2013 Sep 24;347:f5137.
16. Paice BJ, Paterson KR, Onyanga-Omara F, et al. Record linkage study of hypokalaemia in hospitalized patients. Postgrad Med J. 1986 Mar;62(725):187-91.
17. Paltiel O, Salakhov E, Ronen I, et al. Management of severe hypokalemia in hospitalized patients: a study of quality of care based on computerized databases. Arch Intern Med. 2001 Apr 23;161(8):1089-95.
18. Siegel D, Hulley SB, Black DM, et al. Diuretics, serum and intracellular electrolyte levels, and ventricular arrhythmias in hypertensive men. JAMA. 1992;267:1083.
19. Smith NL, Lemaitre RN, Heckbert SR, et al. Serum potassium and stroke risk among treated hypertensive adults. Am J Hypertens. 2003 Oct;16(10):806-13.
20. Viera AJ, Wouk N. Potassium disorders: hypokalemia and hyperkalemia. Am Fam Physician. 2015 Sep 15;92(6):487-95.
21. Wahr JA, Parks R, Boisvert D, et al. Preoperative serum potassium levels and perioperative outcomes in cardiac surgery patients. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. JAMA. 1999 Jun 16;281(23):2203-10.

89

Hipercalemia

Lucas Oliveira Marino
Patrick Aureo Lacerda de Almeida Pinto
Rodrigo Costa Bonardi

Pontos importantes

- A hipercalemia é definida como $K^+ > 5,5$ mEq/L.
  - Hipercalemia leve: $[K^+]$ 5,5-6,0 mEq/L.
  - Hipercalemia moderada: $[K^+]$ 6-6,5 mEq/L.
  - Hipercalemia grave:
    - $[K^+] \geq 6,5$ mEq/L.
    - Alterações eletrocardiográficas e $[K^+] \geq 5,5$ mEq/L.
    - Sintomas de hipercalemia (fraqueza, paralisia flácida, palpitações ou parestesia) e $[K^+] \geq 5,5$ mEq/L.
- Pode ser causada por *shift* celular de K^+ (intra → extracelular) ou por excesso absoluto de K^+.
- É frequentemente associada à disfunção renal, hiperglicemia e medicações (inibidores da enzima de conversão de angiotensina [IECA], anti-inflamatórios não esteroides [AINEs], diuréticos poupadores de potássio), lise celular (rabdomiólise, hemólise, lise tumoral) e acidose.
- A maioria dos pacientes é assintomática. Por outro lado, fraqueza muscular, paralisia flácida, arritmias cardíacas e redução da motilidade intestinal são sintomas associados.
- Suspeitar de pseudo-hipercalemia (hipercalemia espúria) em pacientes assintomáticos sem fatores de risco.
- Realizar eletrocardiograma.
  - As alterações mais precoces são ondas T apiculadas e encurtamento do intervalo QT.
  - Em situações de $K^+ > 7$ mEq/L, alargamento do QRS, redução da amplitude da onda P, prolongamento do PR, bloqueio atrioventricular (BAV) de 2° ou 3° grau podem sobrevir.
- Tratamento urgente está indicado em todos os pacientes com $K^+ > 6,5$ mEq/L, alterações eletrocardiográficas, hipercalemia sintomática, ou no contexto de disfunção renal associada a condições de lise celular.
- Se o tratamento urgente foi indicado, prescrever cálcio endovenoso e medidas translocacionais (insulina + glicose e/ou β2-agonista inalatório).
- Pacientes que não apresentam urgência hipercalêmica podem ter as medidas de redução de K^+ corporal (resina de troca, diuréticos ou diálise) como tratamento isolado.
- A hemodiálise é usualmente indicada no caso de hipercalemia ameaçadora à vida ou refratária às medidas iniciais.

INTRODUÇÃO

A hipercalemia é uma desordem comum e potencialmente ameaçadora à vida, definida por níveis séricos de potássio superiores a 5,5 mEq/L. Sua estratificação é baseada tanto nos valores quanto na presença de manifestações clínicas. Assim:

- Hipercalemia leve: $[K+]$ 5,5-6,0 mEq/L.
- Hipercalemia moderada: $[K+]$ 6-6,5 mEq/L.
- Hipercalemia grave:
  - $[K^+] \geq 6,5$ mEq/L.
  - Alterações eletrocardiográficas e $[K^+] \geq 5,5$ mEq/L.
  - Sintomas de hipercalemia (fraqueza, paralisia flácida, palpitações ou parestesia) e $[K^+] \geq 5,5$ mEq/L.

O potássio é um íon predominantemente intracelular absorvido por via oral ou por infusões endovenosas e eliminado via excreção renal. As principais causas de hipercalemia são efluxo do intracelular e diminuição da excreção renal de potássio.

A incidência varia em diferentes populações específicas de pacientes, porém é reportada na ordem de 1-10% em hospitalizados. Um estudo ob-

servacional identificou, ao longo um período de quase 20 semanas em 206 pacientes internados, uma incidência de novos casos de hipercalemia ($[K^+] \geq$ 6,5 mEq/L) de 2,3%.

Um estudo de caso-controle publicado em 2005 comparou 938 pacientes com insuficiência cardíaca não dialíticos conforme a $[K^+]$ admissional (> 5,6 mEq/L *vs*. 3,5-5,5 mEq/L). Foram considerados fatores de risco independentes para hipercalemia:

- Diabetes (OR 2,42; IC 95% 1,04-5,59).
- *Clearance* de creatinina < 40 mL/min (OR 8,36; IR 2,73-25,56).
- Uso de espironolactona (OR 4,18; IC 95% 1,27-13,79).
- Inibidores da enzima de conversão de angiotensina (IECA) (OR 2,55; IC 95% 1,06-6,13).

Quanto menor a taxa de filtração glomerular (TFG), maior o risco de hipercalemia em pacientes hipertensos com doença renal crônica. Uma análise secundária de um ensaio clínico com mais de 1.000 pacientes afroamericanos com nefropatia hipertensiva, sem diabetes, que randomizou para IECA, betabloqueador ou bloqueador de canal de cálcio, trouxe informações interessantes: o IECA se associou a maior risco de hipercalemia comparado a demais anti-hipertensivos; TFG < 40 mL/min se associa a maior risco de hipercalemia comparado a TFG > 50 mL/min independente da terapia anti-hipertensiva; e o uso de diurético se associa a menor risco de hipercalemia.

A utilização combinada de diuréticos poupadores de potássio e IECA culmina em maior risco de hipercalemia. Um estudo de caso-controle com mais de 500 pacientes acima de 65 anos que faziam uso de IECA evidenciou que os casos hospitalizados por hipercalemia mais frequentemente usavam diuréticos poupadores de potássio na última semana (OR 20,3; IC 95% 13,4-30,7).

FISIOPATOLOGIA

O potássio é um cátion predominamente intracelular, cuja concentração intracelular é de aproximadamente 140 mEq/L, ao oposto do fluido extracelular, com concentrações entre 4-5 mEq/L. A diferença de concentração entre ambos os compartimentos é mantida graças à bomba Na/K/ATPase na membrana celular, que realiza o efluxo de sódio para o meio extracelular e o influxo de potássio para o meio intracelular.

O potencial de repouso celular é determinado predominantemente pela diferença de concentração de potássio entre o meio intra/extracelular, o que se mostra essencial para a geração do potencial de ação e consequente funcionamento neural/muscular. Desta forma, alterações nas concentrações séricas de potássio (hipocalemia/hipercalemia) podem ocasionar paralisia muscular e arritmias cardíacas.

Os níveis séricos de potássio são regulados pela relação entre ingesta oral, excreção renal e a distribuição intra/extracelular do potássio.

A excreção urinária de potássio é estimulada por elevações nos níveis plasmáticos de potássio, assim como quando há maior absorção via oral, no aumento da secreção de aldosterona e aumento de fluxo de água e sódio no néfron distal.

Em indivíduos normais, a absorção do potássio via oral leva a um aumento da absorção hepática e muscular do potássio para o meio intracelular, auxiliado pela insulina e receptores ß2-adrenérgicos, que irão estimular a bomba Na/K/ATPase. O potássio remanescente no meio extracelular acarreta elevação da concentração plasmática de potássio. O consequente estímulo à secreção de aldosterona permite maior reabsorção de sódio e secreção de potássio na membrana luminal dos néfrons.

Usualmente, o aumento da ingestão dietética de potássio não gera hipercalemia, uma vez que é seguido por uma otimização da excreção renal e absorção pelas células musculares e hepáticas. Em casos nos quais o paciente apresenta déficit de excreção urinária de potássio (injúria renal), a absorção de potássio pode contribuir para a hipercalemia.

Quando ocorre aumento do efluxo celular de potássio ou diminuição da sua absorção celular (trauma, síndrome da lise tumoral), os níveis séricos de potássio podem se elevar, mas isso é transitório. A hipercalemia persistente requer redução na excreção renal, seja por diminuição à responsividade a aldosterona, por doença renal crônica, por injúria renal aguda, ou por redução do fluxo de água e sódio ao néfron distal.

Em resumo, a hipercalemia é resultado de um desequilíbrio entre a entrada e a capacidade de excreção (renal ou gastrointestinal) de potássio ou do *shift* do meio intra para o extracelular. O aumento da $[K^+]$ extracelular culmina na diminuição do potencial de membrana de repouso dos miócitos (gradiente menos negativo); redução percentual dos canais de sódio disponíveis; lentificação da velocidade de con-

dução do impulso; prolongamento da despolarização de membrana, o que resulta em maior duração do complexo QRS no miocárdio. Caso a $[K^+]$ extracelular continue a subir, a lentificação da condução miocárdica determina prolongamento e redução da onda P, prolongamento do intervalo PR e prolongamento do complexo QRS. O aumento da condutância através das correntes retificadoras tardias (I_{Kr}), que fisiologicamente contribuem para a fase 3 da repolarização do potencial de ação cardíaco, aumenta o efluxo de potássio do miócito e, consequentemente, encurta o tempo de repolarização (depressão do segmento ST-T, ondas T apiculadas e redução do intervalo QT).

ETIOLOGIA

A hipercalemia frequentemente é de origem multifatorial e está associada à insuficiência renal, disfunção tubular ou *shift* de potássio do meio intra para o meio extracelular.

Uma coorte de 242 episódios consecutivos de hipercalemia identificou as seguintes causas e frequências associadas:

- Insuficiência renal: 77%.
- Hiperglicemia: 49%.
- Suplementação de potássio: 15%.
- Relacionada a drogas (imunossupressores como tacrolimus e ciclosporina, IECA, betabloqueadores, digoxina, anti-inflamatórios não esteroidais): 63%.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As principais manifestações clínicas associadas à hipercalemia estão relacionadas à transmissão neuromuscular debilitada. As manifestações mais graves associadas a hipercalemia são fraqueza/paralisia muscular, defeitos de condução cardíaca e arritmias cardíacas.

Fraqueza muscular/paralisia

A hipercalemia pode causar fraqueza muscular ascendente, progressiva, que se inicia nas pernas e progride para tronco e braços – pode simular quadro de paralisia flácida aguda (Guillain-Barré); em geral não há comprometimento da musculatura respiratória. O quadro é reversível com a correção da hipercalemia.

Alterações cardíacas

A hipercalemia pode cursar alterações no eletrocardiograma (ECG). As primeiras alterações a serem observadas são onda T apiculada associada à diminuição do intervalo QT. A progressão da hipercalemia pode gerar outras alterações, como prolongamento do intervalo PR e do QRS, com desaparecimento da onda P e, finalmente, o alargamento do QRS no padrão de sinusoide.

Vale ressaltar que as alterações do ECG não se correlacionam precisamente com os níveis séricos de potássio. Portanto, o ECG não deve ser utilizado para guiar o tratamento da hipercalemia, uma vez que mesmo graves hipercalemias raramente podem ser associadas a ECG normal ou próximo da normalidade. Por outro lado, na suspeita de alterações de potássio, o ECG é o exame mais rápido que pode mostrar alterações compatíveis com hipercalemia, indicando de antemão a infusão de cálcio endovenoso.

A hipercalemia pode se expressar de múltiplas maneiras no ECG: distúrbios de ritmo (bloqueio de ramo direito, bloqueio de ramo esquerdo, bloqueio bifascicular e bloqueio atrioventricular total), além de arritmias (bradicardia, ritmo idioventricular lento, taquicardia/fibrilação ventricular, assistolia) e até mesmo padrão que simula supradesnivelamento ou infradesnivelamento de segmento ST.

Um estudo de coorte com 242 episódios de hipercalemia ($[K^+] > 6,0$ mEq/L), dos quais 72 obtiveram ECG de 12 derivações disponível para interpretação, evidenciou pobre correlação entre a gravidade do distúrbio e as anormalidades eletrocardiográficas (43% dos episódios com $K^+ < 6,8$ mEq/L se associaram a ECG anormal e 55% dos episódios com $K^+ > 6,8$ mEq/L tinham ECG anormal). Em termos de frequência, o estudo identificou os seguintes achados:

- Bloqueio atrioventricular de 1º grau: 11%.
- Ritmo juncional: 4%.
- Alargamento do QRS: 8%.
- Ondas T apiculadas: 36%.
- Nenhuma alteração sugestiva: 46%.

Quanto à monitorização cardíaca, é fortemente sugerida em casos moderados (6-6,5 mEq/L) e necessária se grave ($\geq 6,5$ mEq/L, anormalidade eletrocardiográficas ou qualquer sintoma associado).

INVESTIGAÇÃO ETIOLÓGICA

A avaliação inicial do paciente com hipercalemia deve abranger história, exame físico e eletrocardiograma, além de outros exames laboratoriais, como

TABELA 1 Resumo da fisiopatologia e etiologia da hipercalemia

Mecanismos	Causas	Observações
↑ liberação celular de K^+	Pseudo-hipercalemia	▪ Elevação na [K^+] após a coleta ▪ Quando suspeitar? Paciente assintomático, sem causa aparente ou alteração eletrocardiográfica ▪ Qual a principal causa? Hemólise traumática durante a venopunção
	Acidose metabólica	▪ O excesso de H^+ no meio extracelular é trocado com o K^+ intracelular a fim de se manter a eletroneutralidade ▪ Há exceções? 1. Acidoses orgânicas (láctica e cetoacidose): os ânions orgânicos são trocados por Na^+ e não por K^+ 2. Acidose respiratória: por mecanismos pouco esclarecidos, o efeito na calemia é discreto
	↓ Insulina, hiperglicemia e hiperosmolaridade	▪ A associação de deficiência insulínica (absoluta ou relativa) e hiperosmolaridade (hiperglicemia) acarreta hipercalemia mesmo na vigência de diurese osmótica e perda urinária de K^+
	Lesão tecidual	▪ Trauma, rabdomiólise, síndrome de lise tumoral, hipotermia ▪ A hipercalemia ocorre principalmente se houver lesão renal associada
	Betabloqueador	▪ Betabloqueadores não seletivos dificultam o fluxo intracelular de K^+ via receptor β2 ▪ Hipercalemia clinicamente relevante é rara, a não ser na associação de reposição de K^+ ou de outro mecanismo
	Outras causas	▪ Intoxicação digitálica: inibição da bomba Na-K-ATPase ▪ Transfusão de concentrado de hemácias: liberação de potássio intracelular durante o armazenamento ▪ Succinilcolina: efluxo celular de K^+ mediado por despolarização em condições de maior biodisponibilidade de receptores de acetilcolina (politrauma, grande queimado, imobilização, sepse, doença neuromuscular) ▪ Exercício: aumentos mais exuberantes (na ordem de 2 mEq/L) em exercícios extenuantes, associação com betabloqueadores não seletivos ou doença renal crônica. Usualmente reversível com o descanso e seguido de leve hipocalemia rebote
↑ excreção urinária de K^+	Hipoaldosteronismo (↓ secreção ou resposta à aldosterona)	▪ Hipoaldosteronismo hiporreninêmico (ATR IV): nefropatia diabética, AINEs, HIV, inibidores da calcineurina (ciclosporina, tacrolimus) ▪ ↓ aldosterona/renina normal: IECA, bloqueadores de receptores de angiotensina, heparina, insuficiência adrenal primária ▪ Resistência a mineralocorticoide: diuréticos poupadores de potássio (espironolactona, amilorida), inibidores da calcineurina, sulfa, doenças tubulointersticiais (anemia falciforme, lúpus eritematoso sistêmico)
	↓ fluxo distal de Na^+ e água com aldosterona normofuncionante	▪ ↓ volume arterial efetivo: hipovolemia, insuficiência cardíaca (↓ débito cardíaco), cirrose hepática (vasodilatação sistêmica)
	↓ taxa de filtração glomerular	▪ Injúria renal aguda: principalmente pacientes oligoanúricos ▪ Doença renal crônica: a hipercalemia é coincidente com redução da secreção e responsividade à aldosterona e menor fluxo distal de Na^+ a água

AINES: anti-inflamatórios não esteroides; IECA: inibidores da enzima de conversão de angiotensina.

função renal e eletrólitos. A investigação de medicações que possam elevar os níveis séricos de potássio também é mandatória.

De forma prática, resume-se a investigação etiológica da hipercalemia da seguinte forma:

1. Afastar pseudo-hipercalemia.
2. Excluir efluxo celular de K^+.
3. Avaliar a função renal; caso normal, investigar diminuição de fluxo no néfron distal de água e sódio.
4. Se normal, realizar investigação de hipoaldosteronismo.

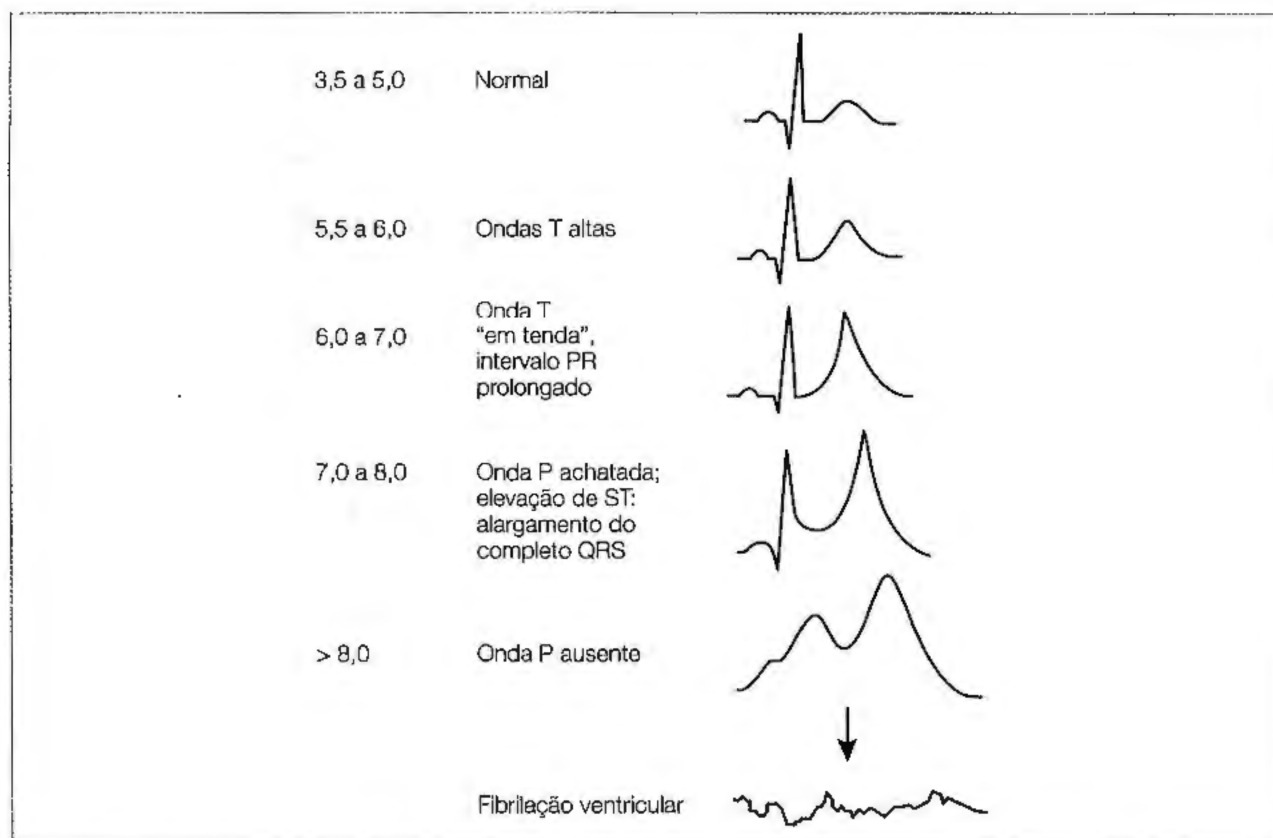


FIGURA 1 Alterações eletrocardiográficas na hipercalemia.

Pseudo-hipercalemia ou hipercalemia espúria

Após a realização de tais medidas, deve-se primariamente afastar pseudo-hipercalemia como possível etiologia. De forma geral, os pacientes com pseudo-hipercalemia apresentam-se assintomáticos a despeito do potássio elevado, além de não possuírem causa aparente e fatores de risco para o distúrbio (doença renal crônica [DRC], injúria renal aguda [IRA], acidose, medicações hipercalemiantes).

As principais causas de hipercalemia espúria são:

- Lise de hemácias na amostra.
- Trombocitose e leucocitose.
- Liberação de potássio de plaquetas em amostra coagulada.
- Síndromes genéticas (pseudo-hipercalemia familiar e esferocitose hereditária).
- Resfriamento da amostra ou tempo longo de armazenamento.
- Contração e relaxamento repetidos do pulso durante a venopunção, com consequente liberação local de potássio pelos miócitos do antebraço.
- Centrifugação repetida do sangue no laboratório.

Elevação aguda do potássio

Na ausência de pseudo-hipercalemia, devemos excluir possíveis erros pré-analíticos associados, como coleta de sangue em mesmo local de administração de soluções com potássio. Caso ambas as causas sejam excluídas, a elevação aguda dos níveis de potássio é em geral relacionada a liberação do potássio do meio intracelular, sendo possível, por meio dos exames laboratoriais e história, identificar a causa. Como exemplos podemos citar pacientes politraumatizados, síndrome da lise tumoral, ou ainda cetoacidose diabética, principalmente em pacientes com função renal alterada.

Em indivíduos com aumento da ingesta de potássio sem alteração da função renal ou do efeito da aldosterona, a ingesta por si só não cursa com hipercalemia, visto que nesses pacientes ocorre aumento da excreção urinária de potássio.

Hipercalemia persistente

Em pacientes que se apresentem com hipercalemia persistente, as principais etiologias estão relacionadas à diminuição da excreção urinária de potássio, seja pela diminuição da secreção/atividade da aldosterona, IRA/DRC e diminuição do volume arterial efetivo.

A diminuição do volume arterial efetivo pode ocorrer devido à depleção de volume (hipovelemia) ou à insuficiência cardíaca (diminuição do débito cardíaco)/cirrose hepática (vasodilatação). Nessas situações, há diminuição de fluxo de sódio e água no néfron distal, prejudicando a excreção tubular de potássio. A história clínica irá auxiliar na investigação etiológica.

A avaliação da função renal permite averiguar se o paciente apresenta IRA/DRC e, consequentemente, diminuição da excreção urinária de potássio. Caso o paciente apresente função renal preservada, sem depleção do volume arterial efetivo, a investigação adicional deverá avaliar a presença de hipoaldosteronismo e sua etiologia.

AVALIAÇÃO DA URGÊNCIA DO TRATAMENTO

O tratamento da hipercalemia leva em consideração a presença ou ausência de sinais e sintomas associados, os níveis de potássio e a etiologia da hipercalemia.

Urgência hipercalêmica

Os casos de pacientes que possuem sinais e sintomas associados à hipercalemia (fraqueza muscular, alterações eletrocardiográficas) são considerados urgência hipercalêmica e submetidos a terapias de ação imediata. Isoladamente, $K^+ > 6,5$ mEq/L é uma urgência hipercalêmica. Uma atenção especial deve ser dada a pacientes que possam ter rápidas elevações dos níveis de potássio (hemorragia digestiva, politrauma, rabdomiólise e síndrome de lise tumoral).

Os pacientes que apresentem hipercalemia moderada ($K^+ > 5,5$ mEq/L) associada a disfunção renal moderada/grave e risco de elevações rápidas dos níveis de potássio – síndrome lise tumoral, rabdomiólise, politraumatizados, hemorragia digestiva e acidose metabólica com ânion gap normal – estão sob risco de elevação abrupta dos níveis séricos de potássio e devem ser conduzidos como urgência hipercalêmica.

Redução rápida do K^+

Pacientes que não apresentam urgência hipercalêmica não necessitam de terapia imediata para diminuição dos níveis de potássio, porém devem ter seus níveis de potássio reduzidos paulatinamente. A queda do potássio nesse grupo de pacientes pode ocorrer entre 6-12 horas.

Neste grupo, encontram-se os casos com hipercalemia moderada (K^+ 5,5-6,5 mEq/L), sem risco de elevação abrupta nos níveis de potássio, associada a disfunção renal (DRC dialítica ou oligúria), além de pacientes com hipercalemia moderada que necessitem de otimização para realização de procedimento cirúrgico.

TABELA 2 Avaliação laboratorial sérica e urinária na hipercalemia

Testes sanguíneos	Testes urinários
Avaliar função renal e hiperglicemia: ■ Repetir K^+ para exclusão de hipercalemia espúria ■ Checar bioquímica: cálcio, magnésio, ureia, creatinina e glicose	Checar amostra isolada de urina: K^+, creatinina e osmolaridade (Osm)
Avaliar pH e ânion gap: acidose tubular renal	Fração excretória de potássio (FE_K): ■ $FE_K = [(K^+_{urinário} \times Cr_{sérica}/K^+_{sérico} \times Cr_{urinária})] \times 100$ ■ $FE_K < 10\%$: etiologia renal ■ $FE_K > 10\%$: etiologia extrarrenal ■ FE_K pode estar elevada na DRC
Dosagem de CPK se risco de rabdomiólise Se hipercalemia persistente: ■ Suspeita de insuficiência adrenal primária: ↓ aldosterona, ↓ cortisol, hiponatremia ■ Hipoaldosteronismo hiporreninêmico: ↓ aldosterona, cortisol normal	Gradiente transtubular de potássio (TTKG): ■ $TTKG = (K^+_{urinário} \times Osm_{sérica}/K^+_{sérico} \times Osm_{urinária})$ ■ Acessa indiretamente a bioatividade de mineralocorticoide em pacientes com hipo ou hipercalemia. Os estudos que suportam a utilidade desta avaliação são limitados a séries de casos ■ Potencial utilidade em distinguir pacientes hipercalêmicos com deficiência *vs.* resistência a mineralocorticoides: mudança do TTKG ao longo do tempo após dose de mineralocorticoide ■ TTKG < 6: resposta renal inapropriada à hipercalemia ■ TTKG > 2: na vigência de hipocalemia, sugere perda renal de potássio

CPK: creatinofosfoquinase; DRC: doença renal crônica.

Redução lenta do K+

Este grupo de pacientes não necessita de diminuição dos níveis de potássio de forma rápida. Apresenta hipercalemia secundária ao uso de medicações (IECA, BRA, diuréticos poupadores de potássio) ou DRC. A hipercalemia é leve ($K^+ < 5,5$ mEq/L) ou moderada (K^+ 5,5-6,5 mEq/L), caso não haja disfunção renal ou oligúria. É possível, neste ínterim, o manejo ambulatorial, sem necessidade de internação hospitalar.

TRATAMENTO

Urgência hipercalêmica

Os pacientes com urgência hipercalêmica necessitam de medidas de ação imediata para antagonizar os efeitos do potássio, diminuir seus níveis séricos e controlar possíveis causas reversíveis da hipercalemia.

- Monitorização: a monitorização cardíaca contínua é essencial. Deve-se realizar ECG seriado devido ao alto risco de arritmias cardíacas. Novas dosagens de potássio são necessárias após duas horas de introdução da terapêutica, e em seguida, conforme a resposta inicial ao tratamento. Nos pacientes que utilizarem insulina como medida terapêutica (descrito a seguir), recomenda-se monitorizar a glicemia capilar de hora em hora até 6 horas após o término da administração.
- Cálcio: atua antagonizando diretamente o efeito do potássio no potencial de membrana. Nos pacientes com urgência hipercalêmica, esta deverá ser a primeira medida a ser realizada, principalmente na vigência de alteração eletrocardiográfica. Vale ressaltar que o cálcio não reduz os níveis de potássio e, portanto, nunca deve ser utilizado como terapia única. Os efeitos do cálcio têm início em minutos após sua administração, porém, sua meia vida é curta (30-60 minutos). As principais formas de administração do cálcio são:

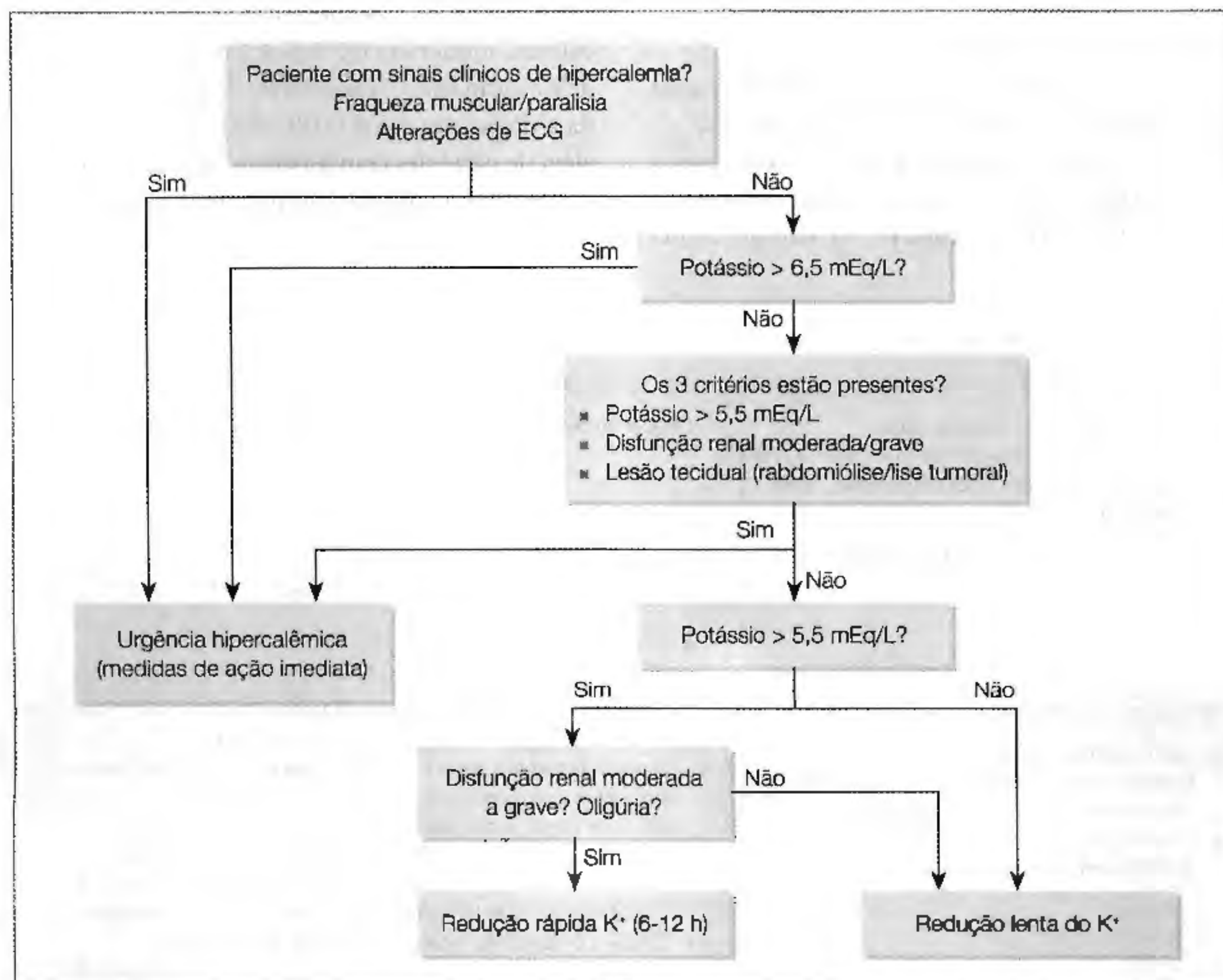


FIGURA 2 Avaliação da urgência do tratamento da hipercalemia.
ECG: eletrocardiograma.

  - Gluconato de cálcio: dose habitual de 1.000 mg (10 mL de solução a 10%) diluídos em 100 mL de soro glicosado 5% em infusão rápida endovenosa durante 3-5 minutos com monitorização cardíaca contínua. Nos pacientes que persistirem ou recorrerem com alterações eletrocardiográficas, a dose poderá ser repetida após 5 minutos.
  - Cloreto de cálcio: possui concentração 3 x superior ao gluconato (13,6 mEq *vs.* 4,6 mEq em 10 mL de solução 10%). A forma de administração é a mesma descrita anteriormente. Ressalta-se que o gluconato é a formulação preferida devido ao menor risco de irritação local e necrose tecidual. O cálcio não deve ser administrado concomitantemente a soluções com bicarbonato devido ao risco de precipitação de carbonato de cálcio.
- Insulina com glicose: a terapia com insulina visa diminuir os níveis de potássio por aumentar a atividade da bomba Na-K-ATPase e consequentemente carrear o potássio para dentro das células. A administração concomitante de glicose visa evitar hipoglicemia, porém, em pacientes com glicemia superior 250 mg/dL, a insulina pode ser infundida isoladamente. Os regimes mais utilizados são:
  - 10 ui de insulina regular diluído sem 500 mL de soro glicosado 10% (50 g de glicose) ou 10 ui de insulina regular em 100 mL de glicose 50% (50 g de glicose), administrados via endovenosa durante 30-60 minutos.
  - 10 ui de insulina regular endovenosa em *bolus* seguido por *bolus* imediato de 50 mL de glicose 50% (25 g de glicose). Esse regime permite decréscimo mais rápido dos níveis de potássio, porém está associado a maiores taxas de hipoglicemia. Pode-se evitar hipoglicemia subsequente com administração de soro glicosado 10% na taxa de 50-75 mL/h.

Em todos os pacientes que recebem insulina, a glicemia capilar deve ser verificada de 1/1 hora pelas próximas 6 horas devido ao risco de hipoglicemia.

Os esquemas acima podem ser repetidos de 4/4 horas ou até de 2/2 horas caso os níveis de potássio permaneçam elevados.

As medidas citadas visam diminuir os níveis de potássio transitoriamente, pois não eliminam o excesso de potássio corporal, mas atuam rapidamente. Para eliminação do excesso de potássio corporal destacam-se três opções (as opções a seguir atuam mais lentamente que as medidas anteriores – com exceção da diálise): diuréticos, resinas de troca intestinal e diálise.

- Diuréticos de alça: promovem o aumento da eliminação do potássio na urina. A eficácia do diurético requer que o paciente possua função renal normal ou ao menos disfunção moderada. Em pacientes com hipercalemia persistente, o efeito caliurético dos diuréticos de alça pode não ocorrer. Assim, não se recomenda como terapia isolada nas urgências hipercalêmicas. A principal medicação nesta classe é a furosemida. A dose inicial é de 40 mg endovenosa, com início de atuação em 30-60 minutos. Em pacientes hipervolêmicos, doses superiores podem ser utilizadas.
- Resinas de troca: atuam como trocadores de cátions que transferem potássio para o interior do trato gastrointestinal e subsequente excreção. A principal resina de troca disponível em nosso meio é o poliestirenossulfonato de cálcio (Sorcal®). A dose é de 30-60 g, via oral, de 8/8 h ou até 4/4 h. Possui início de ação de 1-2 h. Devido ao seu efeito constipante, costuma-se diluir em 100 mL de manitol 10-20%. Em pacientes nos quais a via oral é indisponível, pode-se realizar enema de retenção (via retal). O principal risco associado ao seu uso é a necrose intestinal (obstrução, íleo metabólico, enterocolites). É contraindicado nos pacientes que possuam obstrução intestinal, pós-operatório de trato gastrointestinal (TGI), doenças inflamatórias intestinais ou colite pseudomembranosa.
- Diálise: a diálise, preferencialmente a hemodiálise, é indicada em pacientes que apresentem disfunção renal grave. Nos casos que já possuem acesso vascular para diálise, este é o método de preferência caso seja possível pronta realização. Outras medidas translocacionais de potássio disponíveis são os ß2-agonistas e o bicarbonato de sódio, porém com menos evidência de benefício na literatura.
- ß2-agonistas: Aassim como a insulina, os ß2-agonistas aumentam a atividade da bomba Na/K/ATPase no músculo esquelético, translocando potássio para o meio intracelular. A dose utilizada é de 4-8 x superior às doses utilizadas para

quadros de broncoespasmo. O salbutamol (5 mg/mL) pode ser prescrito na dose de 10-20 mg diluídos em 10 mL de SF 0,9% via inalação. Possui início de ação em 30 minutos com pico em 90 minutos. O efeito taquicárdico do ß2-agonista pode ocasionar angina em pacientes com doença coronariana prévia, assim, seu uso deve ser evitado nesta circunstância.

- Bicarbonato de sódio: a administração de bicarbonato de sódio ocasiona elevação do pH sérico e liberação intracelular de íons H^+ pelo sistema tampão. A fim de manter a eletroneutralidade, o potássio é transferido para o meio intracelular. A sua eficácia é questionável e limitada, portanto, não deve ser utilizado como monoterapia. A dose habitual é realizada com 150 mEq/L (150 mL de bicarbonato de 8,4%), diluídos em 850 mL de soro glicosado 5% ou água destilada, infundidos em 2-4 horas. O início de atuação é de 15-30 minutos e possui duração de 30-60 minutos. Deve-se atentar para o risco de sobrecarga volêmica, de hipocalcemia e de hipernatremia.

Redução rápida do K^+

Este grupo de pacientes não necessita de medidas de ação rápida, porém devem ter os níveis de potássio diminuídos nas próximas 6-12 horas (ver Figura 2).

Os pacientes que possuam grave disfunção renal ou que já estejam em programa de diálise devem ter a diálise (preferencialmente a hemodiálise) como tratamento inicial. Caso o início do procedimento demore mais que 6 horas, pode-se administrar resina de troca até a instalação da mesma.

Nos pacientes que possuam disfunção renal leve-moderada, ou função preservada, a correção da etiologia da hipercalemia costuma ser suficiente para a normalização dos níveis de potássio associada com resinas de troca. Se hipervolemia, pode-se utilizar

TABELA 3 Medidas para hipercalemia

Intervenção	Prescrição	Ação	Observação
Cálcio	Gluconato de Ca^{2+} 10% Cloreto de Ca^{2+} 10%*: 10 mL diluídos em 100 mL SG 5% IV em 3-5 min	Início em poucos minutos. Efeito de curta duração (30-60 min)	Antagoniza os efeitos de membrana (cardioproteção) Tratamento inicial, especialmente se anormalidades no ECG Não reduz $[K^+]$.
Insulina + glicose	Insulina regular 10 ui IV + glicose 10% 500 mL IV em 30-60 min#	Início em 20-30 min Duração de 4-6 horas	Monitorizar glicemia capilar horária por 4-6 horas Transloca K^+ para meio intracelular
ß2-agonista	Salbutamol 5 mg/mL – inalação 10-20 mg + SF 0,9% 5 mL em 10 min	Início em 30 min Pico em 90 min	Dose 4-8 x maior que para broncodilatação: atentar para eventos adversos Transloca K^+ para meio intracelular
Bicarbonato	$NaHCO_3$ 8,4% 150 mL + SG 5% 1.000 mL, IV em 2-4 horas	Início em 15-30 min Efeito transitório (30-60 min)	Eficácia limitada; atentar para sobrecarga volêmica Transloca K^+ para meio intracelular
Diuréticos	Furosemida 40 mg IV	Início em 30-60 min	Efeito caliurético questionável no curto prazo: não utilizar como medida isolada em emergências
Resinas de troca	Poliestirenossulfonato de cálcio (Sorcal®) 30-60 g + manitol 100 mL VO. Via retal é uma opção	Início em 1-2 horas	Risco de necrose intestinal (obstrução, íleo metabólico, enterocolites) Troca intestinal de Na^+ por K^+
Hemodiálise			Pacientes hipercalêmicos com disfunção renal grave

* Cloreto de Ca^{2+} possui concentrações de Ca^{2+} 3 x maiores do que o gluconato (13,6 mEq *vs.* 4,6 mEq em 10 mL de solução a 10%). O gluconato é preferível pelo menor risco de irritação local e necrose tecidual.

\# Glicose 50% 50 mL em *bolus* após a insulina também é uma opção.

diuréticos. No caso de acidose metabólica, o bicarbonato de sódio é uma opção.

Redução lenta do K^+

Este grupo de pacientes não necessita de medidas imediatas para a diminuição dos níveis de potássio e podem ser manejados ambulatorialmente. Algumas medidas como aconselhamento dietético (dieta pobre em potássio), associação de diurético para tratamento de hipervolemia/hipertensão, ou ainda diminuição/suspensão de medicações hipercalemiantes podem ser instituídas.

PROGNÓSTICO

A despeito das amplamente conhecidas complicações agudas relacionadas à hipercalemia, como fraqueza muscular, paralisia flácida, arritmias, parada cardiorrespiratória e óbito, seu efeito no prognóstico de longo prazo também é relatado.

Níveis elevados de K^+ sérico (5,1-5,9 mEq/L) estão associados ao aumento da incidência de eventos cardiovasculares em pacientes tratados com diuréticos. Uma coorte prospectiva de mais de 7.000 pacientes hipertensos leves em tratamento identificou que a hipercalemia apresentava um RR 1,7 (IC 1-2,7) de admissão hospitalar por doença cardiovascular ou óbito; na subpopulação que estava em diureticoterapia, esse RR crescia para 6,7 (IC 2,8-15,9).

Uma coorte retrospectiva evidenciou um OR para óbito dentro de um dia de hipercalemia grave ($K^+ \geq 6$ mEq/L) de 31,64 em pacientes sem doença renal crônica.

TABELA 4 Resumo do tratamento da hipercalemia

Suspender todas as medicações potencialmente hipercalemiantes
Orientar restrição de potássio na dieta
Monitorização cardíaca conforme necessário: ▪ Sugerida em casos moderados (K^+ 6-6,5 mEq/L) ▪ Necessária em casos graves ($K^+ \geq 6{,}5$ mEq/L, anormalidades eletrocardiográficas ou qualquer sintoma associado)
Em pacientes que não requerem tratamento urgente, medidas para redução do K^+ corporal (resinas de troca, diuréticos, diálise) podem ser isoladamente instituídas
Indicações para tratamento urgente: ▪ $K^+ > 6{,}5$ mEq/L ▪ Hipercalemia sintomática ou alterações eletrocardiográficas ▪ $K^+ > 5{,}5$ mEq/L+ disfunção renal moderada/grave e risco de elevações rápidas dos níveis de potássio – síndrome da lise tumoral, rabdomiólise, politraumatizados, hemorragia digestiva e acidose metabólica com ânion gap normal
Gluconato de cálcio é utilizado como estabilizador de membrana do miocardiócito: ▪ Tradicionalmente recomendado em pacientes com alterações eletrocardiográficas ▪ 10-20 mL da solução a 10% em 2-3 minutos; repetir se necessário
Medidas translocacionais: ▪ Insulina + glicose ou ß2-agonista inalatório são efetivos como terapia de primeira linha no manejo emergencial da hipercalemia ▪ Insulina + glicose: insulina regular 10 UI + glicose 50 g IV (SG 10% 500 mL) → infundir em 30 min e monitorizar dextro de 1/1 hora nas próximas 6 horas ▪ ß2-agonista inalatório: salbutamol 5 mg/mL 10-20 mg + SF 0,9% 5 mL em 10 min
Bicarbonato de sódio possui evidências limitadas e inconclusivas
Medidas que reduzem o K^+ corporal: ▪ Diuréticos se função renal preservada (furosemida 20-40 mg IV) ▪ Resinas de troca: o poliestireno sulfonato de cálcio tem sido usado no tratamento da hipercalemia em DRC, porém, devido aos seus eventos adversos (anorexia, náusea, vômito, constipação e irritação gástrica) e pequeno efeito nos níveis de K^+, alguns autores questionam o seu uso
Hemodiálise: ▪ Tipicamente terapia de segunda linha para redução do K^+ corporel em pacientes não responsivos ao tratamento ▪ Pode ser indicada como primeira linha em pacientes com hipercalemia ameaçadora à vida que já estão em programa de hemodiálise

DRC: doença renal crônica.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Acker CG, Johnson JP, Palevsky PM et al. Hyperkalemia in hospitalized patients: causes, adequacy of treatment, and results of an attempt to improve physician compliance with published therapy guidelines. Arch Intern Med. 1998 Apr 27;158(8):917-24.
2. Ahee P, Crowe AV. The management of hyperkalaemia in the emergency department. J Accid Emerg Med. 2000 May;17(3):188-91.
3. Choi MJ, Ziyadeh FN. The utility of the transtubular potassium gradient in the evaluation of hyperkalemia. J Am Soc Nephrol. 2008 Mar;19(3):424-6.
4. Cohen HW, Madhavan S, Alderman MH. High and low serum potassium associated with cardiovascular events in diuretic-treated patients. J Hypertens. 2001 Jul;19(7):1315-23.
5. DynaMed Plus [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 -. Record No. 115641, Hyperkalemia; [updated 2016 Jun 13]; [about 16 screens]. Disponível em: http://www.dynamed.com/login.aspx?direct=true&site=DynaMed&id=115641.
6. Einhorn LM, Zhan M, Hsu VD, et al. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. Arch Intern Med. 2009 Jun 22;169(12):1156-62.
7. Gumz ML, Rabinowitz L, Wingo CS. An integrated view of potassium homeostasis. N Engl J Med. 2015 Jul 2;373(1):60-72.
8. Hollander-Rodriguez JC, Calvert JF Jr. Hyperkalemia. Am Fam Physician. 2006 Jan 15;73(2):283-90.
9. Kovesdy CP. Management of hyperkalemia: An update for the intensivist. Am J Med. 2015 Dec;128(12):1281-7.
10. Nyirenda MJ, Tang JI, Padfield PL, Seckl JR. Hyperkalemia. BMJ 2009 Oct 23;339:b4114.
11. Parham WA, Mehdirad AA, Biermann KM, Fredman CS. Hyperkalemia revisited. Tex Heart Inst J. 2006;33(1):40-7.
12. Ramadan FH, Masoodi N, El-Solh AA. Clinical factors associated with hyperkalemia in patients with congestive heart failure. J Clin Pharm Ther. 2005 Jun;30(3):233-9.
13. Rodríguez Soriano J. Renal tubular acidosis: the clinical entity. J Am Soc Nephrol. 2002 Aug;13(8):2160-70.
14. Smellie WS. Spurious hyperkalaemia. BMJ. 2007 Mar 31;334(7595):693-5.
15. Van Mieghem C, Sabbe M, Knockaert D. The clinical value of the ECG in noncardiac conditions. Chest. 2004 Apr;125(4):1561-76.
16. Weinberg JM, Appel LJ, Bakris G et al. Risk of hyperkalemia in nondiabetic patients with chronic kidney disease receiving antihypertensive therapy. Arch Intern Med. 2009 Sep 28;169(17):1587-94.
17. Weisberg LS. Management of severe hyperkalemia. Crit Care Med. 2008 Dec;36(12):3246-51.

90

Hipocalcemia

Rodrigo Antonio Brandão Neto
Lucas Oliveira Marino

Pontos importantes

- A hipocalcemia é condição relativamente frequente e sua síndrome de excitabilidade neuromuscular apresenta diagnósticos diferenciais importantes, como o tétano.
- Pacientes com alcalose respiratória podem apresentar sintomas de hipocalcemia; o tratamento nesse caso é corrigir a hiperventilação.
- O diagnóstico deve ser confirmado de preferência com dosagem de cálcio ionizado, mas isso não deve atrasar o tratamento dos pacientes com hipocalcemia sintomática.
- A interpretação laboratorial da hipocalcemia é dependente de fatores como concentração sérica de albumina e estado de equilíbrio acidobásico.
- Para realizar o diagnóstico diferencial das diferentes etiologias da hipocalcemia é preciso analisar outros eletrólitos, entre eles o fósforo e o magnésio.
- O tratamento do paciente assintomático é realizado preferencialmente com cálcio por via oral e dirigido para a etiologia da hipocalcemia.
- Pacientes com hipocalcemia e sintomas de tetania devem ser tratados com cálcio parenteral.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

A hipocalcemia é definida por cálcio total menor que 8,5 mg/dL ou 2,2 mM ou cálcio ionizado inferior a 4,4 mg/dL ou 1,10 mmol/L (os valores de referência podem ser ligeiramente diferentes dependendo do laboratório). Representa condição frequentemente encontrada. Em seu extremo, os pacientes podem apresentar-se com quadro de hiperexcitabilidade neuromuscular grave e tetania.

FISIOLOGIA DO METABOLISMO DO CÁLCIO

O adulto apresenta cerca de 1.000-1.500 mg de cálcio, sendo 99% em forma de hidroxiapatita no esqueleto e 1% no compartimento extracelular e tecidos moles.

O cálcio tem dois papéis fisiológicos importantes no organismo: no osso confere integridade fisiológica ao esqueleto e no compartimento extracelular é responsável pela manutenção e controle de vários processos bioquímicos. Predominantemente, o cálcio é cátion extracelular e seus níveis séricos são mantidos por alguns hormônios reguladores como paratormônio (PTH), vitamina D e calcitonina. É ligado a proteínas como albumina e globulina (40%), íons complexos (5-15%) e livre – fração fisiologicamente ativa (50%). Os principais hormônios reguladores do cálcio são resumidos na Tabela 1.

O objetivo desses hormônios reguladores é manter o cálcio sérico na faixa entre 8,5-10,5 mg/dL, pois fora dessa faixa o paciente apresenta predisposição a desenvolver arritmias cardíacas, tetania e outras complicações.

A ingestão diária de cálcio é de cerca de 1 g ao dia, dos quais 300 mg são absorvidos pelo intestino. Cerca de 125 mg de cálcio são secretados de volta para a luz intestinal. A absorção ocorre por mecanismo ativo através de metabólitos da vitamina D, principalmente a 1,25 hidróxi-D3, e absorção pas-

TABELA 1 Hormônios reguladores da concentração de cálcio

Hormônio	Fonte	Efeitos fisiológicos principais
Paratireoidiano (PTH)	Paratireoides	↑ reabsorção óssea ↑ reabsorção tubular de cálcio ↑ fosfatúria
Vitamina D ativa (1,25-diidroxivitamina D)	Produção endógena na pele a partir de precursores dietéticos	↑ absorção intestinal de cálcio e fósforo ↓ secreção de PTH
Calcitonina	Tireoides	↓ reabsorção óssea

siva por mecanismo paracelular através de ATPase cálcio-dependente. A excreção do cálcio é realizada pelos rins, sendo que 98% do cálcio é reabsorvido por via renal; o PTH influencia bastante esse processo. A seguir, é especificado o papel dos hormônios reguladores no controle da calcemia.

- PTH: tem secreção regulada pela calcemia, com variação inversa à sua concentração. O seu efeito biológico central é o aumento na concentração sérica do cálcio e para tal age em ossos, rins e em menor proporção no intestino controlando a absorção do cálcio. No tecido ósseo o PTH provoca um aumento em número e em atividade dos osteoclastos, células que são responsáveis pela reabsorção óssea, desta forma aumentando o cálcio sérico. No rim o PTH aumenta a absorção tubular distal do cálcio e aumenta a excreção renal de fósforo.
- Vitamina D: as suas principais fontes são a dieta e a síntese na pele. A luz solar transforma o 7-di--idroxicolesterol em pré-vitamina D, quando após reação de isomerização forma a vitamina D3. Após outros passos, é formado o metabólito 1,25 hidróxi-D3 cuja principal fonte é o rim. A sua principal ação é aumentar a absorção intestinal do cálcio – esse estímulo ocorre através de canais de cálcio e mensageiros intracelulares como o AMP-cíclico. Nos rins sua ação é controversa, possivelmente envolvendo a reabsorção tubular de fósforo. A depleção de vitamina D está associada à diminuição de reabsorção tubular de cálcio e a sua reposição está associada ao efeito contrário. Embora seu uso esteja associado ao aumento da calciúria, este aumento está relacionado à sua ação no osso e aumento de reabsorção intestinal de cálcio. No tecido ósseo estimula a diferenciação de osteoclastos e nas paratireoides age diminuindo a secreção de PTH.
- Calcitonina: atua nos osteoclastos, diminuindo sua atividade e, consequentemente, a reabsorção óssea. Sua secreção é relacionada aos níveis séricos de cálcio. Quando estes aumentam agudamente, observamos um aumento proporcional de sua secreção, porém, quando em situação de hipocalcemia e hipercalcemia prolongadas, seus efeitos são conflitantes. Aparentemente, em situações de hipercalcemia prolongada as células C da tireoide, responsáveis pela secreção da calcitonina, não funcionam adequadamente e passam a ter pouco controle na concentração sérica de cálcio.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

A hipocalcemia pode ser subdividida em hipocalcemia com baixos níveis de paratormônio (PTH), caracterizando quadros de hipoparatireoidismo, e pacientes com PTH aumentado, o que caracteriza o hiperparatireoidismo secundário.

O conteúdo total de cálcio do organismo é de cerca de 1.000 g, sendo 99% desse conteúdo em formas de cristais de mineral ósseo e menos de 1% em forma solúvel nos compartimentos intra e extracelular.

No compartimento extracelular 50% do cálcio está sob a forma de cálcio ionizável e o restante ligado à albumina ou formando complexos com outros íons. No entanto, essa proporção de cálcio sérico total 2:1 em relação ao cálcio ionizável pode ser alterada por condições como acidose, alcalose metabólica e hiperventilação. Por exemplo, pacientes com hiperventilação podem apresentar quadro de parestesias e contrações musculares com estímulo mínimo, sendo estas ocasionadas pela redução transitória do cálcio ionizado.

A Tabela 2 exemplifica as causas de hipocalcemia. Comentaremos as principais causas de hipocalcemia a seguir.

Hipoparatireoidismo

Distúrbio clínico que se manifesta quando o montante de PTH produzido pela paratireoide é insuficiente para manter adequado o metabolismo do cálcio.

TABELA 2 Etiologias de hipocalcemia

▪ Causas associadas com paratormônio (PTH) diminuído
▪ Agenesia da paratireoide (isolada ou associada a outras anormalidades como na síndrome de Digeorge)
▪ Destruição da paratireoide (radiação, cirurgia, metástases e doenças infiltrativas)
▪ Autoimune (isolado ou associado a doença poliglandular autoimune tipo 1)
▪ Defeitos de função da paratireoide (alterações genéticas do PTH, hipomagnesemia, síndrome do osso faminto e alteração dos receptores sensores do cálcio)
▪ Causas associadas ao PTH aumentado (hiperparatireoidismo secundário)
▪ Deficiência de vitamina D
▪ Resistência a vitamina D (raquitismo e osteomalácia)
▪ Resistência ao paratormônio (pseudo-hipoparatireoidismo ou hipomagnesemia)
▪ Medicações
▪ Pancreatite aguda
▪ Rabdomiólise
▪ Lise tumoral maciça
▪ Metástases osteoblásticas
▪ Síndrome do choque tóxico
▪ Hiperventilação
▪ Doença aguda grave

O hipoparatireoidismo pode ser causado por alteração no desenvolvimento da paratireoide, destruição das glândulas paratireoides, diminuição de função da glândula com produção alterada de PTH e alteração na ação do PTH, caracterizando os quadros de pseudo-hipoparatireoidismo.

As anormalidades de desenvolvimento da paratireoide ocorrem mais frequentemente como parte de síndromes com malformações congênitas, por exemplo a síndrome de Digeorge, em que os pacientes apresentam alterações faciais, palato em ogiva, doença cardíaca congênita e anormalidades orofaringeanas associadas ao hipoparatireoidismo. Crianças com hipoparatireoidismo inexplicado e persistente durante a infância devem realizar exame de cariótipo e ser avaliadas procurando anormalidades ocultas de audição, cardíacas e displasia renal que são frequentemente associadas às malformações congênitas que causam hipoparatireoidismo. Não pretendemos nos estender em discussão sobre essas diferentes síndromes, pois não é o objetivo desta obra.

A causa de hipoparatireoidismo mais comum em adultos é a retirada cirúrgica das glândulas paratireoides, secundária às tireoidectomias realizadas para câncer da tireoide. Após cirurgias tireoidianas, pode ocorrer hipoparatireoidismo transitório devido a edema ou hemorragia nas paratireoides e, por vezes, a síndrome do osso faminto ou *hungry bone syndrome*, causada por grave hiperparatireoidismo, em alguns casos secundária à hipomagnesemia pós-operatória.

Outra importante causa de hipoparatireoidismo é a destruição autoimune das glândulas paratireoides, podendo ocorrer isoladamente ou associada a outras doenças autoimunes. Anticorpos contra paratireoide são detectados em 33% dos casos isolados e em 41% dos pacientes com outras endocrinopatias autoimunes associadas. A doença poliglândular autoimune do tipo 1 representa a principal associação de hipoparatireoidismo com outras doenças imunes, que ocorre em 80-90% dos casos; as associações mais comuns neste caso são com candidíase mucocutânea e insuficiência adrenal. Vale lembrar ainda, como diagnóstico diferencial, as doenças infiltrativas da paratireoide como hemocromatose, doença de Wilson e doenças granulomatosas.

Pseudo-hipoparatireoidismo

Também denominada de síndrome de resistência ao paratormônio. Os pacientes neste caso apresentam achados laboratoriais compatíveis com hipoparatireoidismo com hipocalcemia e hiperfosfatemia, com níveis de PTH aumentados e falta de resposta dos tecidos-alvo ao paratormônio. A hipomagnesemia é causa de resposta alterada ao PTH em tecidos-alvo e deve ser descartada antes que o diagnóstico de pseudo-hipoparatireoidismo possa ser feito.

Outras causas

A hipoalbuminemia pode levar à mensuração de cálcio total diminuído e, por isso, a concentração de cálcio sérico deve ser ajustada para a concentração de albumina, como na fórmula a seguir:

$$\text{Ca corrigido} = \text{Ca medido} + [(4{,}0 - \text{albumina}) \times 0{,}8]$$

A hiperfosfatemia pode induzir o paciente à hipocalcemia, assim como a infusão de citrato (presente, p. ex., como anticoagulante nos principais hemoderivados) também é descrita como causa de hipocalcemia.

O aumento da atividade osteoblástica também é descrito como causa de hipocalcemia e pode ocorrer de duas formas: como a "síndrome do osso faminto",

que ocorre após paratireoidectomia e pode ser distinguida do hipoparatireoidismo pós-operatório devido à hipofosfatemia e níveis aumentados de PTH que apresentam. A presença de extensas metástases osteoblásticas pode causar hipocalcemia e está particularmente associada aos carcinomas de próstata.

Em pacientes gravemente doentes, a hipocalcemia é uma ocorrência comum. Na pancreatite aguda ocorre por formação de complexos de ácidos graxos com cálcio e representa fator de pior prognóstico. A hipocalcemia também ocorre associada a outras doenças agudas, particularmente à sepse bacteriana, e parece estar associada às citocinas e outros mediadores inflamatórios, representando, nesta situação, um fator de prognóstico ominoso.

Medicações também são uma causa importante de hipocalcemia. Drogas antirreabsortivas como os bifosfonados são a medicação com associação mais importante, mas também os anticonvulsivantes, medicações antineoplásicas e medicações associadas à hipomagnesemia como a furosemida também podem acarretar em hipocalcemia.

A Tabela 3 resume as causas de hipocalcemia conforme seus mecanismos, e a Tabela 4 correlaciona as causas de hipocalcemia conforme os achados laboratoriais.

TABELA 4 Causas de hipocalcemia e relação com paratormônio (PTH) e fósforo séricos (PO_4^{3-})

Condição clínica	PTH	PO_4^{3-}
Hipoparatireoidismo	↓	↑
Doença renal crônica (hiperparatireoidismo secundário)	↑	↑
Deficiência de vitamina D	↑	↓
Pseudo-hipoparatireoidismo	↑	↑
Hipomagnesemia (resistência ou ↓ secreção de PTH)	Variável	↑
Sequestro de cálcio	Variável	Variável

ACHADOS CLÍNICOS

Os pacientes podem apresentar-se ao diagnóstico desde com achado laboratorial assintomático até em condição com risco iminente de morte. O determinante dos sintomas de hipocalcemia é a concentração de cálcio ionizável, portanto em condições como alcalose metabólica; embora o cálcio total possa estar normal, os pacientes podem apresentar sintomas de hipocalcemia.

Os sintomas são principalmente de hiperexcitabilidade neuromuscular, e alterações de dentes e anexos e cardíacas ocorrem dependendo da gravidade e cronicidade da condição.

TABELA 3 Etiologias da hipocalcemia de acordo com seus mecanismos

Mecanismos	Causas
Hipoparatireoidismo ↓ PTH insuficiente para manter adequado o metabolismo do cálcio	▪ Iatrogênica (retirada cirúrgica das paratireoides pós-tireoidectomia; irradiação do pescoço) ▪ Destruição autoimune das glândulas paratireoides: esporádica ou familiar (doença poliglandular autoimune tipo 1) ▪ Doenças infiltrativas das paratireoides: hemocromatose, doença de Wilson, doenças granulomatosas ▪ Hipomagnesemia: diminuição da produção e efeito do PTH
Pseudo-hipoparatireoidismo Resistência periférica ao PTH: ↑ PTH sérico	▪ Grupo de doenças heterogêneas da infância em que a responsividade ao PTH (renal e óssea) é reduzida por alteração na via de sinalização do receptor
Deficiência de vitamina D	▪ Carência nutricional ou privação de luz solar ▪ Síndromes disabsortivas ▪ Medicações (anticonvulsivantes, cetoconazol, rifampicina)
Doença renal crônica Hiperparatireoidismo secundário	▪ ↓ 1,25 hidroxivitamina D + ↑ [PO_4^{3-}] (↓ excreção urinária), tipicamente se ClCr < 15 mL/min
↑ formação óssea	▪ Metástases osteoblásticas (adenocarcinomas de próstata) ▪ Pós-paratiroidectomia ("fome óssea" → ↓ [PO_4^{3-}] + ↑ PTH) ▪ Tratamento de deficiência grave de vitamina D
Sequestro de cálcio	▪ Pancreatite aguda: complexos de ácidos graxos (esteatonecrose) com o cálcio (pior prognóstico) ▪ ↑ Citrato: transfusão maciça ▪ ↑ [PO_4^{3-}] aguda: IRA, rabdomiólise, lise tumoral ▪ Bifosfonatos

ClCr: *clearance* de creatinina; IRA: injúria renal aguda; PTH: paratormônio.

A hipocalcemia aguda tem como marca registrada a tetania. Em casos leves, os pacientes apresentam parestesias de extremidades e periorais e, em casos graves, podem ocorrer espasmo carpopedal, laringoespasmo e contrações musculares graves. Outros pacientes apresentam sintomas menos específicos, como fadiga e irritabilidade, entre outros.

Os sintomas de tetania normalmente ocorrem com concentrações de cálcio ionizável menores que 4,0 mg/dL ou de cálcio total menores que 7,0 mg/dL. Alguns pacientes, mesmo com hipocalcemia grave, não apresentam sintomas; condições como hipomagnesemia, hipocalemia, alcalose e descarga adrenérgica contribuem para a manifestação desses sintomas.

No caso de tetania, os sintomas iniciam geralmente com quadro de parestesias acrais, podendo levar à ansiedade e hiperventilação, que exacerbam as parestesias. Os sintomas motores ocorrem em seguida com mialgias, espasmos musculares, rigidez muscular, e o espasmo da musculatura respiratória pode levar a estridor laríngeo e cianose.

Os achados clássicos de irritabilidade neuromuscular são os sinais de Trosseau e Chvostek. O sinal de Trosseau consiste na indução do espasmo carpopedal ao se insuflar o manguito de pressão arterial acima da pressão arterial sistólica por três minutos; a manobra pode ser melhorada pedindo-se ao paciente para hiperventilar por cerca de um minuto. Já o sinal de Chvostek consiste na contração de músculos faciais ipsilaterais ao se percutir o trajeto do nervo facial próximo à orelha. O sinal de Trosseau é mais específico, mas ambos podem estar negativos mesmo em pacientes com hipocalcemia grave.

Convulsões, tanto na forma de crises de ausência, focais, como na de crises tônico-crônicas generalizadas, podem ser a única manifestação de hipocalcemia. Alterações de movimento semelhantes ao parkinsonismo com distonias, hemibalismo e coreoatetoses podem ocorrer em 5-10% dos casos, assim como disartria e ataxia. Sabe-se que pacientes com hipocalcemia crônica podem apresentar calcificações de gânglios da base, mas a correlação destas com alterações de movimento é pobre.

A hipocalcemia grave também é associada à presença de papiledema e, ocasionalmente, de neurite óptica, que tendem a melhorar com a correção da hipocalcemia. Alterações psiquiátricas como labilidade emocional, ansiedade e depressão também podem ocorrer.

As manifestações cutâneas incluem hiperpigmentação, dermatites e eczema. Cataratas e, menos frequentemente, ceratoconjuntivite podem surgir, mas a correção da hipocalcemia diminui sua progressão. A hipoplasia dentária e alteração da mineralização dos dentes são manifestações crônicas associadas.

Os pacientes podem apresentar manifestações cardíacas com disfunção sistólica, arritmias cardíacas secundárias e prolongamento do intervalo QT. Trata-se de um prolongamento do segmento ST e onda T relativamente normal. Isso é diferente de outras causas de alargamento de intervalo QT nas quais a própria onda T se alarga. A única outra condição que provoca a mesma alteração é a hipotermia, cuja suspeita clínica em geral é evidente.

As alterações esqueléticas são, em grande parte, dependentes da causa da hipocalcemia, e manifestações endocrinológicas autoimunes associadas, como insuficiência adrenal, podem estar presentes. A Tabela 5 resume as principais manifestações da hipocalcemia.

TABELA 5 Manifestações clínicas da hipocalcemia

Agudas	Crônicas
▪ Hiperexcitabilidade neuromuscular (Ca total < 7 mg/dL e iônico < 2,8 mg/dL) ▪ Parestesias de extremidades e perioral, espasmos musculares, em particular espasmo carpopedal e laringoespasmo ▪ Sinal de Trousseau: espasmo carpopedal ao se manter insuflado o manguito de pressão arterial 20-30 mmHg acima da pressão arterial sistólica por 3 minutos. ▪ Sinal de Chvostek: contração de músculos faciais ipsilaterais ao se percutir o trajeto do nervo facial em um ponto situado 2 cm anteriormente ao lobo da orelha ▪ Convulsões, hipertensão intracraniana com papiledema ▪ Manifestações cardíacas: disfunção sistólica, ↑ QT	▪ Calcificações ectópicas ▪ Parkinsonismo ▪ Distonias, hemibalismo, coreoatetose ▪ Demência ▪ Catarata ▪ Alterações dentárias ▪ Eczema cutâneo

EXAMES COMPLEMENTARES

O diagnóstico de hipocalcemia deve ser confirmado em mais de uma ocasião, e o cálcio ionizado deve ser mensurado, para poder atribuir as manifestações suspeitas de hipocalcemia a esta. Pacientes com hipoalbuminemia, como os hepatopatas, podem apresentar hipocalcemia laboratorial sem apresentá-la de fato (representa a principal causa artefatual de hipocalcemia). A fórmula de correção da calcemia de acordo com a albumina já foi comentada previamente no capítulo. Deve ser lembrado que nem todos os serviços têm a disponibilidade da dosagem do cálcio ionizável, o que torna a fórmula de correção do cálcio ainda mais importante.

O segundo passo na avaliação do paciente com hipocalcemia é determinar a etiologia dela. Devem ser dosados magnésio e fósforo. A hipomagnesemia pode induzir resistência ou deficiência de PTH, levando à hipocalcemia, e a dosagem de fósforo ajuda na determinação do diagnóstico diferencial.

As principais causas de hipocalcemia em departamentos de emergência são hipoparatireoidismo, deficiência ou metabolismo anormal da vitamina D, doença renal e hipomagnesemia.

Nos pacientes com hipoparatireoidismo o cálcio sérico é baixo, com fósforo alto e PTH indetectável, e as concentrações de 25-hidroxivitamina D e 1,25-hidroxivitamina D são em geral normais. Os pacientes com quadro de pseudo-hipoparatireoidismo apresentam quadro laboratorial semelhante, porém os níveis de PTH se apresentam elevados.

Os pacientes com doença renal crônica, que é a causa mais comum de hipocalcemia na maioria das estatísticas, apresentam fósforo elevado, com fosfatase alcalina, creatinina e PTH também elevados. Nesses pacientes os níveis de 25-hidroxivitamina D estão geralmente normais, mas a 1,25-hidroxivitamina D está diminuída.

Pacientes com deficiência de vitamina D e osteomalácia apresentam cálcio e fósforo diminuídos com níveis de fosfatase alcalina marcadamente aumentados. Os níveis de PTH também estão elevados, com função renal normal e níveis de 1,25-hidroxivitamina D baixos.

Demonstraremos na sequência como as alterações laboratoriais encontradas nos exames podem facilitar o diagnóstico da causa da hipocalcemia (Figura 1).

Presença de hipofosfatemia

A presença de concentração sérica baixa de fósforo em pacientes com hipocalcemia direciona o diagnóstico para excesso de secreção de PTH, o que no contexto desses pacientes indica hiperparatireoidismo secundário ou dieta extremamente deficiente em fósforo.

Presença de hiperfosfatemia

A ausência de doença renal ou lesão tecidual grave é virtualmente diagnóstica de hipoparatireoidismo ou pseudo-hipoparatireoidismo.

PTH

Importante para o diagnóstico diferencial do paciente, e só pode ser interpretado conjuntamente com a calcemia. A hipocalcemia é um potente estímulo para a secreção de PTH; portanto, a presença de PTH diminuído na presença de hipocalcemia é forte indicador do diagnóstico de hipoparatireoidismo. O PTH pode apresentar-se de diferentes formas, dependente da causa da hipocalcemia:

- PTH é diminuído no hipoparatireoidismo.
- PTH é elevado em pacientes com pseudo-hipoparatireoidismo ou anormalidades do metabolismo da vitamina D.
- PTH pode ser alto, normal ou baixo em pacientes com hipomagnesemia.
- PTH é, na maioria das vezes, normal na hipocalcemia autossômica dominante (distúrbio extremamente raro causado por mutações do gene do receptor sensor de cálcio, mutações que mais frequentemente estão associadas a hipercalcemia).

Dosagens de calcidiol e calcitriol

A vitamina D é produzida na pele após exposição a raios ultravioletas B (sol ou artificiais). No fígado, a vitamina D recebe a primeira hidroxilação, recebendo a denominação de calcidiol. A segunda hidroxilação no fígado completa o metabolismo e esse composto é chamado de calcitriol.

A deficiência de vitamina D leva à hipocalcemia e, assim, aumenta a secreção de PTH. O calcitriol, que também estará deficiente, também exerce efeito negativo sobre a secreção de PTH.

Existem diversas causas de deficiência de vitamina D, e a maioria delas pode ser verificada pelo histórico do paciente e inclui uso de medicações como fenitoína e insuficiente exposição à luz do sol.

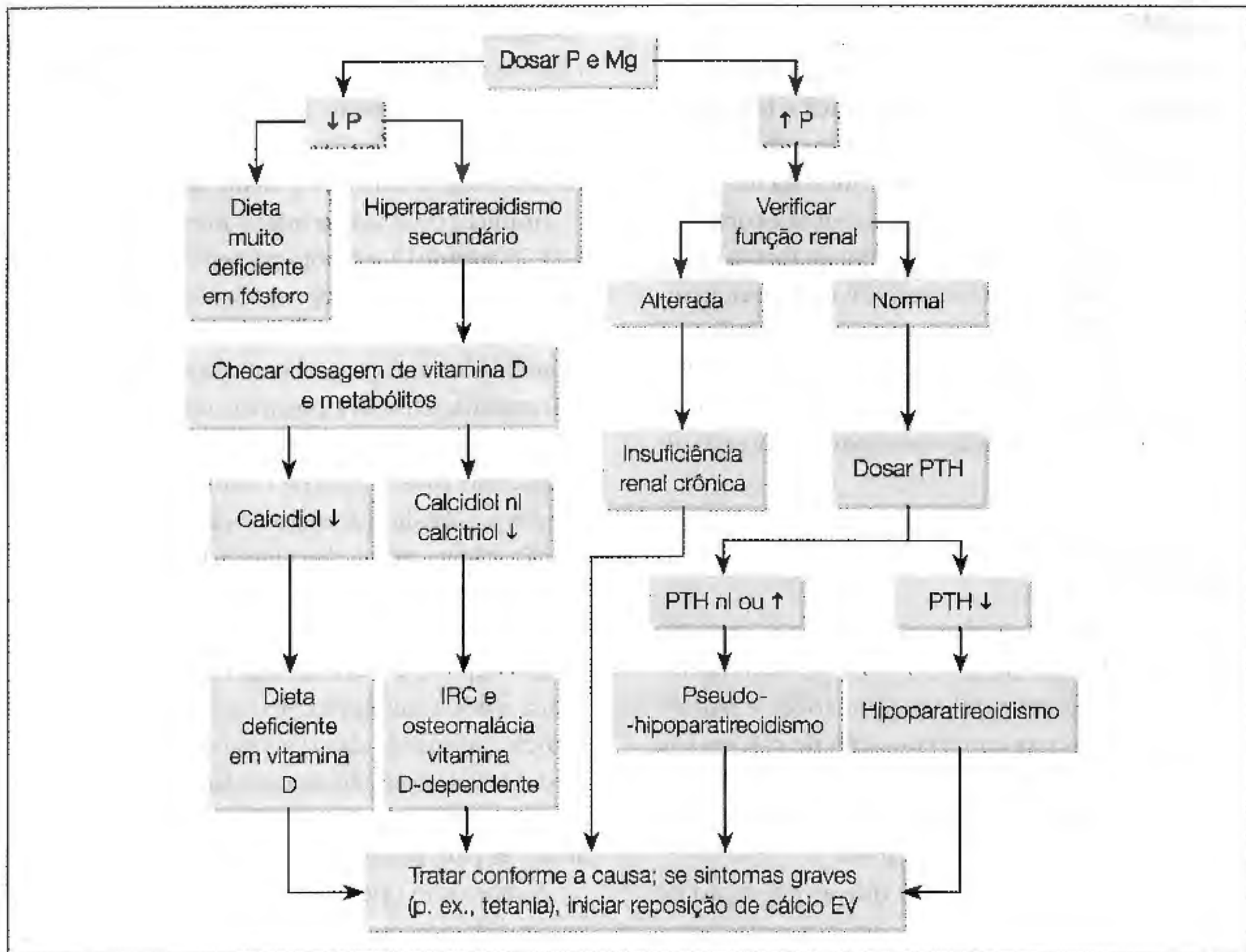


FIGURA 1 Hipocalcemia.

Algumas considerações devem ser realizadas sobre a interpretação das dosagens de vitamina D:

- Dosagem diminuída de calcidiol em pacientes com hipocalcemia geralmente indica baixa absorção ou ingestão de vitamina D. Outras possibilidades são o uso de fenitoína, doença hepatobiliar e síndrome nefrótica com perda da proteína carreadora da vitamina D.A presença de calcidiol normal ou elevado na concomitância de baixa concentração de calcitriol indica presença de doença renal crônica ou osteomalácia vitamina D-dependente (deficiência de alfa-hidroxilase renal). O calcitriol também é diminuído no hipoparatireoidismo.
- Osteomalácia vitamina D-dependente tipo 2 ou resistência familiar hereditária à vitamina D deve ser suspeitada se concentrações elevadas de calcitriol estão presentes.
- Outros exames podem estar alterados no paciente com hipocalcemia:
- Eletrocardiograma (ECG): são descritos prolongamentos do intervalo QT (prolongamento do segmento ST com onda T normal); ocasionalmente, prolongamento de QRS e alterações de segmento ST. Arritmias cardíacas secundárias à hipocalcemia são raras.
- Tomografia de crânio: pacientes com hipoparatireoidismo ou pseudo-hipoparatireoidismo podem apresentar calcificações de gânglios da base.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Pacientes com hipocalcemia apresentam sinais de irritabilidade neuromuscular e outras causas de hiperexcitabilidade são diagnósticos diferenciais de suas manifestações, por exemplo tétano, miotonias e hipertermia maligna. A história e os achados laboratoriais podem prontamente diferenciar essas condições.

A hipocalcemia entra ainda no diagnóstico diferencial de distúrbios extrapiramidais, convulsões e até mesmo de quadros agudos de insuficiência cardíaca.

A diferenciação entre as diferentes etiologias da hipocalcemia já foi comentada previamente neste capítulo.

TRATAMENTO

O tratamento irá depender da etiologia e da gravidade da hipocalcemia. A administração de cálcio é, na maioria das vezes, de eficácia transitória. Praticamente todo o cálcio corporal se localiza nos ossos e, na maioria dos casos, a hipocalcemia ocorre por alteração da homeostase do cálcio, de forma que o cálcio não pode ser mobilizado do osso para manter a calcemia normal. Uma exceção é a síndrome do osso faminto, em que o osso desmineralizado captura avidamente todo o cálcio ingerido, necessitando de suplementação deste para manter a calcemia.

Pacientes com hipocalcemia leve sintomática

Pacientes com cálcio iônico acima de 3,2 mg/dL (0,8 mmol/L) ou cálcio total entre 8,0-8,5 mg/dL (2 mmol/L) são em geral assintomáticos e podem ser tratados apenas com reposição de cálcio pela dieta ou com formulações de cálcio por via oral. O aumento de 1.000 mg ao dia na ingesta de cálcio em geral é suficiente para controle.

Estudo recente verificou que a reposição de cálcio em pacientes críticos com hipocalcemia e assintomáticos não modificou a evolução dos pacientes.

A suplementação de cálcio pode ser feita com carbonato de cálcio ou citrato de cálcio. Apesar de o citrato de cálcio apresentar melhor bioavaliabilidade, não foi demonstrada superioridade deste em comparação ao carbonato. Em pacientes com hipocalcemia assintomática com disfunção renal e baixos níveis de vitamina D, os objetivos primários são corrigir a hiperfosfatemia e repor a vitamina D, não sendo necessária a reposição de cálcio. A Tabela 6 mostra a porcentagem de cálcio elementar nos mais variados sais de cálcio.

TABELA 6 Percentagem de cálcio elementar nos vários tipos de sais

Sal de cálcio	Cálcio elementar (%)
Carbonato de cálcio	40,0
Fosfato de cálcio	39,0
Acetato de cálcio	25,0
Citrato de cálcio	21,0
Lactato de cálcio	13,0
Gluconato de cálcio	9,0
Glucobionato de cálcio	6,5

Hipocalcemia sintomática

O desenvolvimento de sintomas relacionados à hipocalcemia depende da gravidade e da velocidade de sua instalação. Os sintomas geralmente aparecem quando o cálcio ionizado é menor que 2,8 mg/dL (< 0,7 mmol/L) ou o cálcio total é menor que 7,0 mg/dL (1,75 mmol/L), embora pacientes com calcemia menor que esta possam apresentar-se assintomáticos. Esses pacientes apresentam parestesias e sinais de irritabilidade neuromuscular, muitas vezes com sinal de Trosseau e Chvostek positivo; nesse caso, a preferência é realizar o tratamento com cálcio endovenoso, repondo 100-200 mg de cálcio elementar (equivalentes a 1-2 g de gluconato de cálcio). Cada mL da solução de gluconato de cálcio a 10% tem 9 mg de cálcio elementar, e a solução de cloreto de cálcio, o correspondente a 27 mg de cálcio elementar.

Essa reposição deve ser feita em 10 a 20 minutos, diluída em solução de dextrose ou salina, e preferencialmente administrada via acesso central. Reposições rápidas de cálcio estão associadas a arritmias e até mesmo à parada cardíaca. A Tabela 6 resume as formulações para reposição de cálcio endovenosas.

A reposição inicial emergencial de cálcio deve ser seguida por reposição lenta endovenosa com 0,5-1,5 mg/kg de cálcio elementar por hora; na sequência, essa infusão será progressivamente diminuída com a normalização do cálcio, sendo instituída reposição de cálcio por via oral e tratamento conforme a etiologia da hipocalcemia.

A reposição de vitamina D também é recomendada nesses pacientes e o calcitriol em dose de 0,25-0,5 μg duas vezes ao dia é a medicação de escolha em pacientes com hipocalcemia aguda, pois sua ação tem início mais rápido.

Os pacientes com hipomagnesemia devem ter esse valor corrigido, pois induz resistência e diminui a secreção do PTH. Sugerimos a reposição de 2 g de sulfato de magnésio (2 ampolas a 10% de 10 mL) em 100 mL de salina fisiológica em 10 minutos como esquema de reposição.

A hipocalcemia associada à hiperfosfatemia secundária à síndrome de lise tumoral tem tratamento próprio, que inclui diálise e medidas de combate à hiperfosfatemia e é comentada no capítulo específico.

Pacientes com doença renal crônica

Raros pacientes nessa situação se apresentam com hipocalcemia sintomática. O principal objetivo do

tratamento nesses pacientes é prevenir a doença óssea, e não corrigir a calcemia.

A princípio, deve-se prescrever um quelante de fósforo, com preferência pelo uso do carbonato de cálcio. O citrato de cálcio deve ser evitado, pel absorção de alumínio e o risco de intoxicação por alumínio em pacientes com doença renal crônica. A intoxicação por alumínio leva à osteomalácia, redução de PTH, anemia, microcitose e aumento da necessidade de eritropoietina. A reposição de vitamina D na forma de calcitriol também é necessária na maioria dos casos, principalmente se houver hiperparatireoidismo grave associado.

COMPLICAÇÕES

Pacientes com hipocalcemia crônica associada à hiperfosfatemia podem apresentar calcificações metastáticas; quando em gânglios da base, por exemplo, sintomas extrapiramidais eventualmente ocorrem.

Quadros de insuficiência cardíaca e convulsões podem ocorrer em casos graves de hipocalcemia; em alguns casos, parada cardiorrespiratória presumivelmente com relação direta com a hipocalcemia é descrita na literatura.

INDICAÇÕES DE INTERNAÇÃO, TERAPIA INTENSIVA E SEGUIMENTO

Pacientes com hipocalcemia sintomática grave têm indicação de internação, que em geral é breve, não ultrapassando 2-3 dias, sendo raramente necessários recursos de terapia intensiva, exceto em casos de arritmias cardíacas graves, laringoespasmos e convulsões reentrantes. A indicação de seguimento ambulatorial vai depender da etiologia da hipocalcemia.

TABELA 7 Reposição endovenosa de cálcio

Formulação	Diluição	Cálcio elementar	Infusão	Duração do efeito
Gluconato de cálcio 10%*	1-2 g (10-20 mL) + SG 5% 100 mL	90 mg/10 mL	10-20 min (infusões mais rápidas → depressão miocárdica)	Transitório (2-3 horas)#
Cloreto de cálcio 10%		270 mg/10 mL		

* Gluconato é preferível ao cloreto de cálcio pelo risco de necrose tecidual se houver extravasamento.
Se houver hipocalcemia persistente, manter uma infusão lenta de cálcio; diluir gluconato de cálcio 10% 110 mL em 890 mL de SF 0,9% ou SG 5% (1 mg/mL de cálcio elementar); iniciar a 50 mL/h; ajustar para manter calcemia no limite inferior da normalidade (geralmente 0,5-1,5 mg/kg/h de cálcio elementar).

LITERATURA RECOMENDADA

1. Cooper MS, Gittoes NJ. Diagnosis and management of hypocalcaemia. BMJ. 2008;336:1298.
2. Goltzman D. Etiology of hypocalcemia in adults. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 9 maio 2018.
3. Schilling T, Ziegler R. Current therapy of hypoparathyroidism – a survey of German endocrinology centers. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 1997;105:237.
4. Shane E. Diagnostic approach to hypercalcemia. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 9 maio 2018.
5. Shane E. Treatment of hypercalcemia. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 9 maio 2018.
6. Thakker R. Hypocalcemia: pathogenesis, differential diagnosis, and management. In: Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, American Society of Bone and Mineral Research. 2006;6:213.
7. Tohme JF, Bilezikian JP. Diagnosis and treatment of hypocalcemic emergencies. The Endocrinologist. 1996;6:10.

91

Hipercalcemia

Rodrigo Antonio Brandão Neto
Lucas Oliveira Marino

Pontos importantes

- O hiperparatireoidismo primário é a causa mais comum de hipercalcemia. As formas mais graves, no entanto, são causadas por neoplasias malignas.
- A apresentação clínica da hipercalcemia depende da velocidade e gravidade da elevação do cálcio sérico e da sua causa de base.
- O quadro clínico pode ser inespecífico, com letargia, fraqueza, anorexia, náusea, vômitos, constipação, poliúria e polidipsia. Sintomas neurológicos denotam hipercalcemia grave.
- No paciente com sintomas e hipercalcemia confirmada, exames devem ser solicitados inicialmente para avaliar a repercussão da condição nos diversos órgãos ou sistemas, ou para diagnosticar eventuais complicações relacionadas à hipercalcemia.
- Desidratação com lesão renal aguda é frequente na hipercalcemia sintomática.
- Pacientes sintomáticos e/ou com cálcio muito elevado (Ca^{++} iônico: > 3,5 mmol/L ou 7 mg/dL; Ca^{++} total > 14 mg/dL) devem ser tratados em caráter emergencial.
- O primeiro passo no manejo terapêutico desses pacientes é a hidratação vigorosa.
- Os bifosfonados suprimem a reabsorção óssea mediada por osteoclastos, sendo recomendados na hipercalcemia com indicação de internação hospitalar.
- A calcitonina tem um efeito hipocalcêmico rápido, em horas, sendo habitualmente associada ao bifosfonato nos pacientes com grave hipercalcemia.
- O uso de corticoide pode ser útil em doenças granulomatosas e linfomas, além do mieloma múltiplo.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

A hipercalcemia é definida como cálcio sérico maior que 10,5 mg/dL e cálcio iônico acima do valor normal (4,68 a 5,28 mg/dL ou 1,17 a 1,31 mmol/L). Vários fatores influenciam na dosagem do cálcio sérico, entre eles proteínas séricas, gamopatias monoclonais, desidratação, distúrbios do equilíbrio acidobásico e modo de coleta. Com isso, deve-se ter cuidado ao avaliar o paciente com achado de hipercalcemia laboratorial, e o ideal é que seja utilizado o cálcio iônico para confirmar o diagnóstico.

A hipoalbuminemia, como comentado no capítulo de hipocalcemia, não interfere com a concentração de cálcio ionizável, porém a concentração de cálcio sérico total pode estar falsamente aumentada. A calcemia deve ser corrigida conforme a albumina, como podemos ver na fórmula a seguir:

Regra para correção do cálcio medido quando há valores anormais de albumina:

$$\text{Ca corrigido (ionizável)} = \text{Ca medido} + [(4{,}0\text{-albumina}) \times 0{,}8]$$

A ligação do cálcio com as proteínas é pH-dependente. A alcalose aumenta a ligação do cálcio com proteínas e, portanto, diminui o cálcio ionizado, e o contrário pode ocorrer em quadros de acidose. Assim, em pacientes com hipoalbuminemia importante e distúrbios do equilíbrio acidobásico é preciso verificar o cálcio ionizado.

A hipercalcemia resulta da alteração de mecanismos homeostáticos que resultam em influxo de cálcio proveniente do esqueleto, absorção de cálcio intestinal e diminuição do *clearance* renal do cálcio. Os mecanismos de manutenção da homeostasia normal do cálcio foram comen-

tados de forma sucinta no capítulo de hipocalcemia e, portanto, não repetiremos tais comentários.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

Em 90% dos casos a hipercalcemia é consequência de hiperparatireoidismo ou malignidade, com o hiperparatireoidismo sendo a causa mais frequente em ambiente ambulatorial, enquanto a malignidade é a causa mais comum encontrada em pacientes no departamento de emergência (DE). Entre as causas neoplásicas de hipercalcemia se destacam o carcinoma de pulmão e o carcinoma de mama – que combinados representam cerca de 50% dos casos. Outras causas malignas importantes incluem o mieloma múltiplo e os linfomas.

A maioria dos casos de hipercalcemia é causada pelo aumento da reabsorção óssea e pelo cálcio da dieta, e sua absorção não parece apresentar papel predominante. Tanto que em pacientes com hiperparatireoidismo a hipercalcemia da malignidade parece estar diretamente relacionada ao aumento da reabsorção óssea, por mecanismos de ativação de osteoclastos que não são completamente compreendidos e serão comentados com as particularidades de cada doença.

Discutiremos as principais causas de hipercalcemia a seguir.

Hiperparatireoidismo primário

A maioria dos pacientes é assintomática no momento do diagnóstico. Nestes pacientes a inapropriada secreção de PTH e hipercalcemia é consequência da redução da sensibilidade ao cálcio (*set point* de inibição de secreção do PTH pela concentração de cálcio mais elevado) das glândulas paratireoides e aumento da massa das paratireoides, ocorrendo um caso a cada 500-1.000 pessoas. Entre as endocrinopatias só é menos prevalente que o *diabetes mellitus* e o hipotireoidismo. Em 80% dos casos é causado por adenoma solitário de paratireoide e em 5% dos casos o adenoma atinge duas glândulas paratireoides; em cerca de 15% dos casos apresenta-se como hiperplasia das glândulas paratireoides, podendo ocorrer de forma esporádica ou dentro das síndromes de neoplasia endócrina múltipla. Uma rara apresentação é na forma de carcinoma de paratireoide, que ocorre em menos de 0,5% dos pacientes.

A hipercalcemia hipocalciúrica familiar, a exemplo do hiperparatireoidismo primário, apresenta hipercalcemia e hipofosfatemia, mas o achado diferenciador é a presença de calciúria relativa. Esta é causada por mutações no receptor sensor de cálcio e é transmitida por herança autossômica dominante com 100% de penetrância, podendo ser detectada nos indivíduos afetados em idade jovem.

Hipercalcemia associada à malignidade

A hipercalcemia da malignidade apresenta prognóstico ruim e é associada com desfechos adversos. Em pacientes internados com hipercalcemia, cerca de 45% dos casos são causadas por malignidade, 25% dos casos por hiperparatireoidismo primário e 10% dos casos por hiperparatireoidismo terciário.

A hipercalcemia da malignidade pode ocorrer por vários motivos, como os especificados a seguir:

- Produção tumoral de PTHrp (peptídeo relacionado ao PTH): neste caso, há redução da concentração sérica do iPTH (PTH intacto endógeno), redução do fósforo sérico. Os tumores que produzem PTHrp são, principalmente, da linhagem epidermoide, incluindo carcinoma de pulmão, cabeça e pescoço, mama, células renais e bexiga, entre outros. O PTHrp mimetiza os efeitos do PTH com hipercalcemia, hipofosfatemia, geração de AMP-cíclico e síntese de vitamina D. A produção tumoral de PTHrp é responsável por cerca de 80% das hipercalcemias relacionadas com malignidade.
- Hipercalcemia osteolítica local: o iPTH costuma estar normal, assim como o fósforo. As metástases esqueléticas liberam citocinas e outros fatores que levam a reabsorção óssea mediada por osteoclasto.
- Pode ocorrer secreção ectópica de PTH pelo tumor, mas é um evento extremamente raro.
- Algumas neoplasias como os linfomas podem apresentar hipercalcemia devido à produção aumentada de 1,25 hidroxivitamina D pelo tecido linfoide, que resulta em hipercalcemia absortiva.

A hipercalcemia associada à malignidade é descrita em até 10% dos pacientes com câncer internados.

Hipercalcemia associada a doenças granulomatosas

Doenças infecciosas granulomatosas como tuberculose, hanseníase, histoplasmose e outras doenças fúngicas, assim como condições não infecciosas granulomatosas como sarcoidose, granulomatose

de Wegener e granuloma eosinofílico são associadas com a produção aumentada de 1,25 hidroxivitamina D e, portanto, com a absorção intestinal de cálcio aumentada.

Outras causas

A intoxicação por vitamina D resulta em absorção intestinal de cálcio aumentada. O uso excessivo de álcalis também é descrito como causa de hipercalcemia.

O hipertireoidismo aumenta o *turnover* ósseo: a triiodotironina é descrita como o fator que aumenta a atividade osteoclástica e existem receptores para o hormônio tireoidiano em osteoblastos. Por esses motivos, o hipertireoidismo também pode ser a causa de hipercalcemia.

Em pacientes com insuficiência renal crônica pode ocorrer hiperparatireoidismo terciário, com função autônoma das paratireoides. Algumas medicações são associadas com hipercalcemia. As Tabelas 1 e 2 resumem as principais causas e mecanismos de hipercalcemia.

TABELA 1 Principais etiologias de hipercalcemia

Hipercalcemia dependente do PTH
▪ Hiperparatireoidismo primário
▪ Hiperparatireoidismo terciário
▪ Hipercalcemia hipocalciúrica familiar
▪ Hipercalcemia secundária ao lítio
Hipercalcemia independente do PTH
A. Oncogênica
▪ Dependente do PTHrp
▪ Outras síndromes humorais
▪ Metástases osteolíticas e mieloma múltiplo
B. Excesso de vitamina D
▪ Ingestão de vitamina D
▪ Intoxicação por vitamina D
▪ Análogos tópicos de vitamina D
▪ Doenças granulomatosas – aumento da conversão de 25-hidroxivitamina D em 1,25-hidroxivitamina D por aumento da expressão da enzima 25-hidroxivitamina D1 α-hidroxiase na lesão
▪ Síndrome de Williams
C. Outras causas
▪ Tireotoxicose
▪ Insuficiência adrenal
▪ Insuficiência renal aguda

(continua)

TABELA 1 Principais etiologias de hipercalcemia *(continuação)*

▪ Insuficiência renal crônica com doença óssea adinâmica
▪ Imobilização
▪ Feocromocitoma
▪ Vipoma
▪ Doença de Jansen
▪ Rabdomiólise na fase de recuperação
▪ Doença de Paget
D. Drogas
▪ Intoxicação por vitamina A
▪ Síndrome *milk*-álcali
▪ Diurético tiazídico
▪ Teofilina
▪ Antiestrogênicos (tamoxifeno)
▪ Ganciclovir
▪ Hormônio do crescimento

TABELA 2 Mecanismos e causas de hipercalcemia

Mecanismos	Causas
Hiperparatireoidismo Incidência 1/500-1.000 ↑ *set point* de inibição da secreção de PTH pelo cálcio	▪ Primário: adenoma (80%), hiperplasia (15-20%), carcinoma (< 0,5%) ▪ Terciário: hiperparatireoidismo secundário persistente → nódulo autônomo
Malignidade	▪ Produção tumoral PTHrp (80%) ▪ ↓ PTH intacto endógeno; tumores de células escamosas, renal, mama, cabeça e pescoço, bexiga ▪ Secreção ectópica de PTH: rara ▪ Hipercalcemia osteolítica local ▪ PTH intacto endógeno normal; mama, mieloma ▪ ↑ 1,25 diidroxivitamina D ▪ Produção mediada por tecido linfoide; linfomas
Hipercalcemia hipocalciúrica familiar	▪ Mutação no receptor sensor de cálcio (paratireoide e rim) → ↑ *set point* do cálcio ▪ ↑ PTH; ↓ $[PO_4^{3-}]$ ▪ Como diferenciar de hiperpara primário? FECa < 0,01
Excesso de vitamina D	▪ Doenças granulomatosas: tuberculose, hanseníase, histoplasmoses, granulomatose de Wegener, sarcoidose ▪ Intoxicação por vitamina D
↑ *turnover* ósseo	▪ Hipertireoidismo ▪ T3 aumenta atividade osteoclástica

Achados clínicos

A apresentação clínica da hipercalcemia usualmente reflete sua causa, assim como é dependente de sua gravidade e velocidade de instalação. A maioria dos pacientes com hipercalcemia leve é assintomática e ela representa achado de exame laboratorial. O diagnóstico de hipercalcemia em 50-60% dos casos é feito em pacientes assintomáticos, que na maioria das vezes apresentam hiperparatireoidismo primário. Alguns pacientes com hipercalcemia crônica leve apresentam mal-estar inespecífico; já outros, após a resolução do quadro de hipercalcemia, relatam melhora do estado geral e que nem ao menos percebiam quão mal se sentiam.

Em pacientes com câncer, na maioria das vezes a apresentação é com sintomas relacionados à neoplasia, porém em alguns pacientes a síndrome paraneoplásica de hipercalcemia é a primeira manifestação de doença neoplásica.

O quadro clínico é representado, em geral, por sintomas inespecíficos como letargia, fraqueza muscular, confusão mental, anorexia, náusea, vômitos, constipação, poliúria e polidipsia. As complicações decorrentes da hipercalcemia incluem desidratação, nefrolitíase, nefrocalcinose, insuficiência renal, hipertensão, arritmias cardíacas, úlcera péptica, pancreatite e até coma.

Manifestações gastrointestinais

Os sintomas gastrointestinais resultam do relaxamento da musculatura lisa, sendo a constipação o sintoma mais comum, além de anorexia, náuseas e vômitos, que também podem ocorrer. O cálcio estimula a secreção de gastrina, mas a significância clínica desse achado ainda é indefinida. Sabe-se que pacientes com hiperparatireoidismo têm incidência de 15-20% de doença ulcerosa péptica, número muito maior que a população normal; no entanto, não se sabe se em outras situações de hipercalcemia são associadas ao aumento de doença ulcerosa. Em pacientes com neoplasia múltipla do tipo 1 com coexistência de hiperparatireoidismo e Zollinger-Ellison a paratireoidectomia isoladamente diminui a secreção de gastrina.

Manifestações neuropsiquiátricas

Os sintomas neuropsiquiátricos são variáveis e os pacientes apresentam desde sintomas vagos a outros mais complexos, como dificuldade de concentração, alterações de personalidade, ansiedade e depressão. Esses sintomas são principalmente relacionados ao hiperparatireoidismo primário.

Quando a hipercalcemia é aguda, a apresentação pode ser dramática, com confusão mental, psicose orgânica e letargia, que pode progredir para estupor e coma. Alguns pacientes se encontram assintomáticos mesmo com calcemia em níveis de 15 mg/dL, enquanto outros se apresentam com sintomas mesmo com calcemia de 12 mg/dL, demonstrando que a apresentação de sintomas é dependente da velocidade em que aparece a hipercalcemia e a associação de outras condições, como doença em sistema nervoso central e uremia.

Manifestações cardiovasculares e renais

A hipercalcemia crônica está associada à deposição de cálcio em válvulas cardíacas, coronárias e fibras miocárdicas. A hipercalcemia pode ainda diminuir os potenciais de ação miocárdica, o que resulta em encurtamento do intervalo QT. A hipertensão arterial ocorre com maior frequência nesses pacientes, e isso pode ocorrer por alterações renais secundárias à hipercalcemia ou vasoconstrição secundária ao cálcio.

A descrição original do quadro clínico de hiperparatireoidismo é de profunda fraqueza muscular e miopatia, mas a maioria dos pacientes em séries recentes apresenta-se apenas com leve fraqueza muscular ou sem sintomas musculares. Quadros reumatológicos também são descritos, incluindo pseudogota, condrocalcinose e gota.

Pacientes com hiperparatireoidismo primário crônico são associados com uma doença esquelética conhecida historicamente como osteíte fibrosa cística. Tal diagnóstico se caracteriza pela reabsorção subperiosteal das falanges distais, atinge as regiões distais da clavícula e na região do escalpo e crânio tem a aparência classicamente descrita como "sal e pimenta"; em ossos longos forma cistos ósseos, os chamados tumores marrons.

O hiperparatireoidismo apresenta ainda manifestações renais, sendo a mais comum a nefrolitíase, que ocorre em pacientes com hipercalcemia crônica e quase invariavelmente é associada ao hiperparatireoidismo primário, embora a sarcoidose possa ser associada à hipercalciúria e ao aumento de formação de cálculos renais.

A hipercalcemia crônica é associada ao defeito na habilidade da concentração renal, que pode induzir à poliúria e polidipsia em até 20% dos casos, le-

vando ao quadro de diabetes insípido nefrogênico. O mecanismo pelo qual essas alterações ocorrem estão relacionados a *down-regulation* dos canais de aquaporina-2 e ao depósito de cálcio na medula renal com lesão tubulointersticial secundária. A acidose tubular renal distal do tipo 1 também pode ocorrer.

A insuficiência renal secundária pode ocorrer por diminuição da taxa de filtração glomerular, causada por vasoconstrição direta e por contração de volume induzida por natriurese. Nefropatia crônica intersticial ainda pode ocorrer por calcificação, degeneração e necrose de células tubulares com eventual atrofia tubular, fibrose intersticial e nefrocalcinose, secundárias à hipercalciúria.

Crise hipercalcêmica

A apresentação clínica da hipercalcemia de maior gravidade é a crise hipercalcêmica, condição em que os pacientes se apresentam marcadamente desidratados e este é o achado dominante da apresentação clínica. Achados como anorexia, náuseas, vômitos e confusão mental ou sonolência são indicativos de gravidade da crise hipercalcêmica.

Na crise hipercalcêmica aguda, apesar de os pacientes apresentarem profunda desidratação, na maioria das vezes não apresentam hipotensão arterial, pois o cálcio aumenta o tônus vascular, o que torna a pressão arterial um indicador pouco acurado do grau de desidratação nestes pacientes.

Deve-se ainda atentar para a presença de bradiarritmias, bloqueios atrioventriculares ou de ramos e parada cardiorrespiratória. A hipercalcemia potencializa o efeito cardíaco da digoxina, sendo fator complicador na intoxicação digitálica.

A Tabela 3 resume as principais manifestações clínicas em pacientes com hipercalcemia.

TABELA 3 Principais manifestações da hipercalcemia

Renais
▪ Poliúria
▪ Polidipsia
▪ Nefrolitíase
▪ Nefrocalcinose
▪ Acidose tubular renal distal
▪ *Diabetes insipidus* nefrogênico
▪ Insuficiência renal
Gastrointestinais
▪ Anorexia, náuseas, vômitos
▪ Constipação
▪ Pancreatite
Musculoesqueléticas
▪ Fraqueza muscular
▪ Miopatia grave (rara, ocorre em hiperparatireoidismo primário)
▪ Osteíte fibrosa cística
▪ Osteoporose
Neurológicas
▪ Alteração de concentração e memória (principalmente no hiperparatireoidismo primário)
▪ Confusão mental
Cardiovasculares
▪ Encurtamento do intervalo QT
▪ Bradicardia
▪ Hipertensão (rara, principalmente no hiperparatireoidismo primário)

EXAMES COMPLEMENTARES E DIAGNÓSTICO

O primeiro passo na investigação da hipercalcemia é confirmá-la com uma segunda dosagem de cálcio. Deve-se descartar o uso de medicações associadas à hipercalcemia. Em situações de hipoalbuminemia, a concentração de cálcio sérico deve ser corrigida conforme a fórmula a seguir ou ser usado o cálcio iônico.

$$\text{Ca corrigido} = \text{Ca medido} + [(4{,}0\text{-albumina}) \times 0{,}8]$$

Após a confirmação do diagnóstico da hipercalcemia, deve-se procurar descobrir a etiologia dela, em alguns achados de história ou exame físico, que ajudem a elucidar o diagnóstico, como a presença de doença pulmonar, sugerindo o diagnóstico de sarcoidose. Discutiremos a seguir os princípios para estabelecer o diagnóstico etiológico da hipercalcemia.

Verificar o PTH

Pacientes com hiperparatireoidismo primário e hipercalcemia da malignidade se apresentam com hipofosfatemia associada, logo, não se pode diferenciar essas duas causas com base neste achado.

A presença de PTH elevado em pacientes com hipercalcemia faz o diagnóstico de hiperparatireoidismo primário ou hiperparatireoidismo terciário se o paciente tiver insuficiência renal crônica avançada. As únicas outras possibilidades diagnósticas são o uso de lítio ou a hipercalcemia hipocalciúrica

familiar, que evolui com fração de excreção renal de cálcio menor que 1%. A concentração de PTH diminuída é compatível com as outras causas de hipercalcemia (Tabela 4).

Verificar o PTHrp

A presença de níveis elevados de PTHrp confirma o diagnóstico de hipercalcemia da malignidade, porém muitas vezes o exame não é disponível para ajudar o diagnóstico diferencial.

Analisar os níveis de vitamina D e seus metabólitos

Níveis elevados de calcidiol indicam ingestão excessiva de vitamina D, porém a concentração de 1,25 hidroxivitamina D aumentada pode indicar ingesta direta deste metabólito, produção dele por doenças granulomatosas ou linfoma e produção renal aumentada da 1,25 hidroxivitamina D secundária ao hiperparatireoidismo; deve-se observar que a produção de PTHrp não leva a aumento de secreção de vitamina D.

Procurar outras causas

A presença de níveis diminuídos de PTH, PTHrp e de vitamina D e seus metabólitos sugere outras causas de hipercalcemia, como hipertireoidismo, doença de Paget ou intoxicação por vitamina A, que devem ser investigados.

Alguns achados de exames complementares aparecem na hipercalcemia:

- ECG: pacientes com hipercalcemia apresentam intervalo QT curto. A hipercalcemia não exerce efeito importante no aparecimento de distúrbios de condução ou arritmias.
- Exame oftalmológico: pacientes podem apresentar ceratopatia em banda, que representa depósito subendotelial de fosfato de cálcio na córnea.
- Níveis de fósforo: podem estar elevados, normais ou diminuídos em pacientes com hipercalcemia, como podemos observar na Tabela 4.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

As manifestações da hipercalcemia entram no diagnóstico diferencial de várias patologias. As manifestações gastrointestinais, por exemplo, incluem constipação e anorexia e, portanto, outras causas incluem-se no diagnóstico diferencial.

A hipercalcemia é a causa de nefrolitíase e até 20% dos pacientes com hiperparatireoidismo têm calculose renal, e 4-5% dos pacientes com calculose renal têm hiperparatireoidismo. Outras doenças que predispõem a calculose renal também são incluídas no diagnóstico diferencial, como a hipercalcemia aguda, que entra no quadro de confusão mental aguda.

O diagnóstico diferencial das diferentes etiologias de hipercalcemia já foi discutido na seção sobre abordagem diagnóstica.

TABELA 4 Causas de hipercalcemia e sua relação com o PTH e PO_4 (fósforo)

Condição clínica	PTH	PO_4^{3-}
Hiperparatireoidismo primário e terciário	↑	↓
Hipercalcemia hipocalciúrica familiar	↑	↓
Excesso de vitamina D	↓	↑
Malignidade	↓	Variável
↑ *turnover* ósseo	↓	↑

TRATAMENTO

O tratamento da hipercalcemia é ministrado a partir da sua gravidade e, dependendo dos seus níveis, ela pode ser classificada em:

- Leve: cálcio iônico de até 6 mg/dL (1,5 mmol/L). Cálcio total > 12 mg/dL.
- Moderada: cálcio iônico de 6 a 7 mg/dL (1,5 a 1,75 mmol/L). Cálcio total: 12 a 14 mg/dL.
- Grave: cálcio iônico > 7 mg/dL (3,5 mmol/L). Cálcio total: acima de 14 mg/dL.

Os pacientes com hiperparatireoidismo e hipercalcemia assintomática leve nem sempre têm indicação de tratamento cirúrgico, e a maioria deles pode ser manejada clinicamente e permanece com densidade óssea e parâmetros bioquímicos por vezes estáveis por muitos anos. Ainda não existem agentes terapêuticos para o tratamento clínico apropriado do paciente com hiperparatireoidismo que sejam seguros e efetivos. O uso de sais de fósforo pode diminuir a calcemia, mas pode ser recomendado, pois aumenta o risco de calcificações ectópicas. Em mulheres pós-menopausa a reposição estrogênica é uma opção, e o uso de bifosfonados só é recomendado em estados agudos de hipercalcemia, pois ao diminuir a calcemia aumenta-se o estímulo para a secreção de PTH.

Os pacientes com hiperparatireoidismo primário devem receber tratamento cirúrgico nas seguintes situações:

1. Valores de cálcio sérico maiores que 1 mg/dL acima do limite superior da normalidade.
2. Calciúria maior que 400 mg nas 24 horas.
3. Queda de 30% ou mais no *clearance* de creatinina.
4. Presença de osteoporose em qualquer sítio.
5. Pacientes com menos de 50 anos de idade.

Vale considerar ainda que o tratamento deve ser particularizado em algumas situações. Por exemplo, pacientes com sarcoidose e doenças granulomatosas devem ser tratados com dieta pobre em cálcio, corticosteroides e tratamento específico para a causa. A dose de prednisona em pacientes com hipercalcemia sintomática e doenças granulomatosas é de 20-40 mg ao dia. Os corticosteroides antes eram usados para prolongar o efeito da calcitonina no tratamento da hipercalcemia, mas hoje essa medicação é pouco utilizada.

O interesse maior desta obra é discutir o tratamento da hipercalcemia aguda, o que faremos a seguir.

Hipercalcemia aguda

Valores de calcemia maiores que 14 mg/dL classificam o paciente com hipercalcemia grave, que é associada em grande número de casos com confusão mental e necessita de atendimento imediato e agressivo. O tratamento também é recomendado se cálcio > 12 mg/dL e houver presença de sintomas.

O primeiro passo no manejo terapêutico é a hidratação vigorosa desses pacientes. A hipercalcemia predispõe à desidratação, e a reposição com salina fisiológica é recomendada, frequentemente sendo necessários 4-6 litros nas primeiras 24 horas de tratamento, dependendo do grau de desidratação e das comorbidades presentes, como insuficiência cardíaca. Um esquema recomendado é de 300 mL de salina fisiológica por hora, procurando manter débito urinário entre 100-150 mL/hora. Um estudo mostrou que a reposição de salina com 4 litros ao dia diminuiu em média a calcemia em 2,4 mg/dL. Os diuréticos de alça podem ser usados conjuntamente, embora sua eficácia para o tratamento da hipercalcemia seja questionável, podendo, entretanto, prevenir a hiper-hidratação. A dose recomendada é de 20-40 mg de furosemida endovenosa ao dia. A evidência para o uso da furosemida é ruim, e não a recomendamos em nosso departamento de emergência.

A terapia antirreabsortiva óssea é de extrema importância no tratamento dos pacientes e os bifosfonados representam a droga de escolha, sendo análogos dos pirofosfatos. Suprimem a reabsorção mediada por osteoclastos por estimularem a apoptose nestes e diminuem indiretamente a atividade dos osteoblastos. O início de ação dos bifosfonados para a diminuição da calcemia demora de 1-3 dias, ao contrário da salina, que diminui a calcemia em horas. O etidronato e o cloronato são bifosfonados de primeira geração usados há mais de 30 anos, e são relativamente fracos em comparação com os bifosfonados mais recentes. O etidronato normaliza a calcemia em cerca de 60% dos pacientes e é usado em dose de 7,5 mg/kg de peso em salina de 250 mL, usado por três dias consecutivos em infusão de 4 horas.

O pamidronato é atualmente o agente de escolha em nosso departamento de emergência, embora o ácido zoledrônico apresente maior eficácia. O ácido zolendrônico não pode ser utilizado em pacientes com *clearance* de creatinina < 30 mL/minuto.

- Dose do pamidronato: 60-90 mg via endovenosa infundidos em 2 a 4 horas. Alguns autores usam a dose de 90 mg/dL apenas se o cálcio total > 14 mg/dL.
- Se *clearance* de creatinina < 30 mL/minuto: dose de 30 a 60 mg EV em 4 a 6 horas.

A normalização da calcemia ocorre em 70% dos pacientes e a medicação não deve ser repetida por pelo menos sete dias. A medicação controla a calcemia por 2-4 semanas, com média de 15 dias.

O ácido zoledrônico é o mais potente bifosfonado disponível, de uso intravenoso e com efeito imediato. O ácido zoledrônico consegue uma normalização do cálcio, em menos de três dias, em 80 a 100% dos pacientes.

Dose: 4 mg EV, infundidos em 15 minutos, pode ser repetida outras vezes, até a normalização do cálcio.

Os principais efeitos colaterais do ácido zolendrônico são mialgia, febre e flebite.

A calcitonina é uma medicação que apresenta vantagem de início rápido (em poucas horas), podendo ser usada no início do tratamento até o início dos efeitos dos bifosfonados; não deve ser usada, entretanto, para tratamento da hipercalcemia de modo isolado, devido à taquifilaxia induzida pelo medicamento.

Outras medidas importantes que devem ser mencionadas incluem:

- Hemodiálise sem cálcio no fluido deve ser considerada em pacientes refratários a outros tratamentos.
- Denosumab: em pacientes com hipercalcemia refratária aos bifosfonados, uma opção é o denosumab, que em séries de casos corrigiu hipercalcemia refratária ao ácido zoledrônico. A dose ainda é indefinida, mas usualmente é de 60-120 mg SC em dose única, podendo ser repetida em 1 semana, caso o paciente ainda esteja hipercalcêmico. O denosumab também é uma opção em pacientes com doença renal grave, para os quais os bifosfonados são contraindicados.
- Calcimiméticos: o cinacalcet pode reduzir a hipercalcemia em pacientes com carcinoma de paratireoides ou em hemodiálise.

Outras medicações de menor utilidade, mas historicamente utilizadas para o tratamento da hipercalcemia, incluem o nitrato de gálio, que é um potente agente antirreabsortivo e deve ser usado por cinco dias consecutivos, em dose de 200 mg/m^2. Essa medicação foi superior ao etidronato em um trabalho e não foi comparada aos bifosfonados mais recentes e, por isso, não é utilizada em nosso serviço. Apresenta nefrotoxicidade e tem início de ação apenas após 5-6 dias.

A mitramicina também tem ação antirreabsortiva, e é usada por via endovenosa na dose de 25 μg/kg EV em 3-6 h de infusão. A queda do cálcio é verificada a partir de 12 h do início da infusão com o nadir em 48 h. A dose pode ser repetida em 3 a 7 dias. Raramente é utilizada devido à sua toxicidade renal, hepática e em medula óssea, e não é tão efetiva quanto os bifosfonados, não sendo utilizada em nosso serviço. O cetoconazol tem relatos de ser um agente de possível utilidade na hipercalcemia. A Tabela 5 resume o tratamento da hipercalcemia.

INDICAÇÕES DE INTERNAÇÃO, TERAPIA INTENSIVA E SEGUIMENTO

Os pacientes com níveis de cálcio total > 12 mg/dL e sintomas têm indicação de internação hospitalar. Pacientes com hipercalcemia grave, principalmente se os valores de cálcio forem maiores que 16 mg/dL, têm indicação de internação em UTI. Todos os pacientes com hipercalcemia têm indicação de seguimento ambulatorial.

TABELA 5 Tratamento resumido da hipercalcemia

Tratamento	Dose	Início de efeito	Observações
SF 0,9%	4-6 L/dia (200-300 mL/h; débito urinário 100-150 mL/h)	Horas	Natriurese: ↑ excreção renal de cálcio
Furosemida	Dose individualizada	Horas: diurético calciúrico, porém com impacto questionável Priorizar para manejo volêmico	Não prescrever antes de garantir a reidratação e restaurar a diurese
Pamidronato	90 mg + SF 0,9% 250 mL; infundir em 2-4 horas	1-3 dias; inibe a reabsorção óssea (bifosfonato)	Não repetir em menos de 7 dias Duração de efeito: 2-4 semanas
Ácido zoledrônico	4 mg; infundir IV em 15 min; pode ser repetida, se necessário	Imediato; inibe a reabsorção óssea (bifosfonato)	Normalização do cálcio em 3 dias em 80-100% dos casos
Corticosteroides	Prednisona 1 mg/kg	Dias	Linfoma, mieloma, doenças granulomatosas e intoxicação por vitamina D
Calcitonina	4-8 UI/kg IM ou SC de 12/12 h por 48 h	Horas	Utilizar somente se CaT > 14 mg/dL; não utilizar como tratamento isolado (risco de taquifilaxia)

CaT: cálcio total.

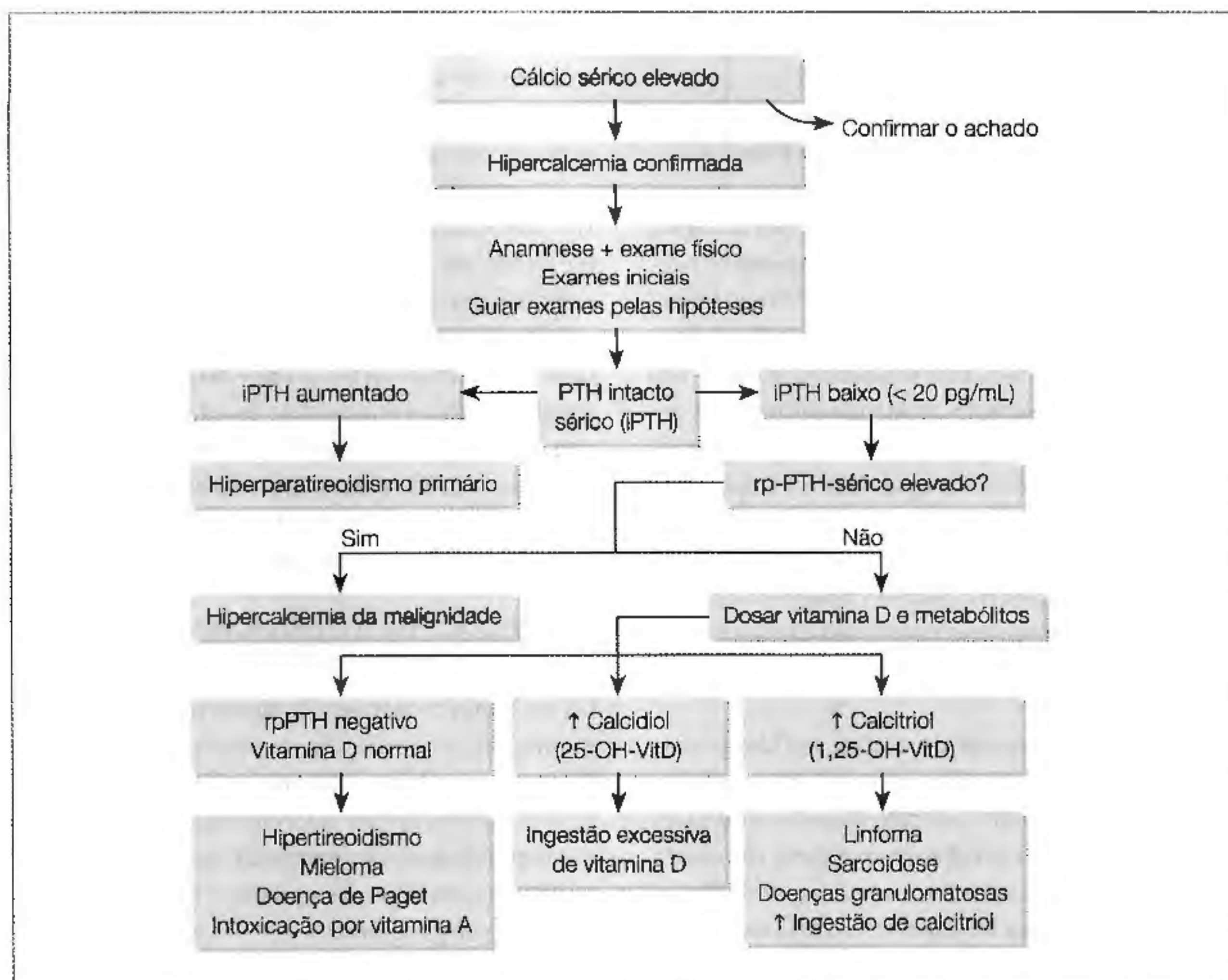


FIGURA 1 Hipercalcemia.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Ahmad S, et al. Hypercalcemic crisis: a clinical review. Am J Med. 2015:128: 239-45.
2. Ariyan CE, Sosa JA. Assessment and management of patients with abnormal calcium. Crit Care Med. 2004;32(4):S146-S154.
3. Bilezikian JP, et al. Summary Statement from a workshop on assyntomatic primary hyperparathyroidism: A perspective from the 21st century. Journal of Clin End Metab. 2004;87(12):5353-61.
4. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. Primer on Bone and Mineral Diseases. 2003.
5. Body JJ. Current use of bisphosphonates in oncology. International Bone and Cancer Study Group. J Clin Oncol. 1998;16:3890.
6. Bringhurst. Hypercalcemic disorders. In: Williams textbook of endocrinology. 13. ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 1277-94.
7. Chang WW, et al. Calcium, magnesium, and phosphate abnormalities in the emergency department. Emerg Med Clin N Am. 2014;32:349-66.
8. Cooper MS, Gittoes NJ. Diagnosis and management of hypocalcaemia. BMJ. 2008;336:1298.
9. Daniels E, et al. Hypercalcemia: pathophysiology, clinical signs, and emergent treatment. J Am Anim Hosp Assoc. 2015;51:291-9.
10. Deftos LJ. Hypercalcemia in malignant and inflammatory diseases. Endocrinology and Metabolism Clinics. 2012;31.
11. Fojo AT. Metabolic emergencies: hypercalcemia and cancer. In: Hellman D. Rosenberg's cancer: principles and practice of oncology. 10. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2015. p. 1822-31.
12. Goltzman D. Etiology of hypocalcemia in adults. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 6 jun. 2018.
13. Lebof MS, Mikulec KH. Hypercalcemia. Primer on Bone and Mineral Diseases. 2003.
14. Maier JD, et al. Hypercalcemia in the intensive care unit: a review of pathophysiology, diagnosis, and modern therapy. J Int Care Med. 2015:30(5):235-52.
15. Minisola S, et al. Diagnosis and management of hypercalcaemia. BMJ. 2015;350:h2723.

16. Mirrakhimov AE. Hypercalcemia of malignancy: an update on pathogenesis and management. N Am J Med Sci. 2015;7(11):483-93.
17. Peckerstorfer M, Brener K, Zojer N. Current management strategies for hypercalcemia. Trea Endocrinol. 2003;2(4):273-92.
18. Petrino R, Marino R. Calcium. In: Tintinalli JE. Tintinalli emergency medicine. McGraw-Hill; 2016. p. 107-10.
19. Pi J, et al. A review in the treatment of oncologic emergencies. J Oncol Pharm Pract. 2016.
20. Reagan P, et al. Approach to diagnosis and treatment of hypercalcemia in a patient with malignancy. Am J Kidney Dis. 2014;63(1):141-7.
21. Shane E. Diagnostic approach to hypercalcemia. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 6 jun. 2018.
22. Shane E. Treatment of hypercalcemia. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 6 jun. 2018.
23. Thakker R. Hypocalcemia: pathogenesis, differential diagnosis, and management. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, American Society of Bone and Mineral Research. 2006;6:213.

92
Cólica nefrética

Rodrigo Antonio Brandão Neto

Pontos importantes

- As cólicas nefréticas são mais comuns em homens e nas estações mais quentes do ano.
- Pacientes com episódios prévios têm alta chance de recorrência.
- O quadro é de dor, que pode ser inicialmente mal localizada, até aparecer em flanco costovertebral; náuseas, vômitos e hematúria associados são frequentes.
- Infecção associada com febre é indicação formal de internação; em pacientes com sintomas de sepse, deve ser realizada intervenção urológica de emergência.
- A urina 1 revela a presença de hematúria em 90% dos casos.
- A ultrassonografia costuma ser o exame mais rapidamente disponível e barato, e em relação ao manejo do paciente na emergência, uma abordagem com ultrassonografia como exame inicial é equivalente a uma abordagem com tomografia helicoidal de vias urinárias.
- A tomografia helicoidal de vias urinárias é considerada hoje o padrão-ouro para o diagnóstico de cólica nefrética.
- A analgesia deve ser realizada inicialmente com anti-inflamatórios não esteroidais e analgésicos comuns podem ser utilizados. Em casos refratários, os opioides devem ser utilizados.
- Indicações de internação incluem incapacidade de controle da dor, dúvida diagnóstica em paciente idoso, infecção com sepse associada e quadros obstrutivos.
- A tansulosina pode ser benéfica em pacientes com cálculos entre 5 e 10 mm, aumentando sua eliminação espontânea.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

A cólica nefrética é a dor na região lombar e/ou no flanco, causada por obstrução total ou parcial das vias urinárias por cálculos, podendo ser associada a quadros infecciosos e disfunção renal.

Os cálculos urinários são cada vez mais prevalentes, com um risco de 12% em homens e 6% em mulheres de desenvolverem doença sintomática durante a vida. As taxas de recorrência são de cerca de 50% dos pacientes, sendo que mais da metade deles apresenta história familiar de cólicas nefréticas.

Pacientes com história de cólica nefrética prévia têm risco três vezes maior de apresentar um novo episódio. Em geral ocorre um primeiro episódio de cólica nefrética a partir dos 20 anos de idade, com pico de incidência por volta de 40-60 anos e uma incidência de três casos a cada mil pessoas ao ano. A cólica nefrética pode estar associada a quadro infeccioso e disfunção renal; nesse caso, quando é bilateral ou em rim único.

A cólica nefrética é mais frequente em homens, com 1,7 caso para cada um em relação às mulheres, mas estatísticas recentes mostram que essa relação está diminuindo. A incidência é maior em climas mais quentes e durante os meses do verão.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

Os cálculos urinários são formados pela agregação de cristais com uma proteína não cristalina. Esses cristais se agregam para formar um cálculo. Quando atingem um determinado tamanho, esses cálculos podem migrar pelo ureter, causando dor em forma de cólica durante o trajeto.

Oitenta por cento dos cálculos contêm cálcio; a maioria geralmente sob a forma de oxalato de cálcio (60%). O fosfato de cálcio, por sua vez, é responsável

por cerca de 20% dos cálculos urinários. Já os cálculos de ácido úrico correspondem a cerca de 7%, e outros 7% são secundários a quadro infeccioso e formados por fosfato de magnésio amoniano.

A teoria mais aceita sobre a formação de cálculos urinários é que ela ocorre quando materiais minerais normalmente solúveis, como o cálcio e o oxalato, formam uma solução hipersaturada na urina, o que leva à sua agregação. Os cálculos assim formados podem se tornar grandes o bastante para se ancorar no trato urinário (em geral nos coletores distais) com aumento progressivo de seu tamanho com a incorporação de mais cristais. Outra teoria aceita é que os cálculos são inicialmente produzidos na medula intersticial renal e saem das papilas renais formando uma placa em que, posteriormente, outros cristais se agregam. Já cálculos de estruvita, cistina e ácido úrico têm fisiopatologia diferente em sua formação.

FATORES DE RISCO

A obesidade é um fator de risco independente do desenvolvimento de cálculos renais. A história familiar aumenta em pelo menos duas vezes o risco de desenvolvimento de cálculos renais.

Fatores dietéticos e desidratação são importantes também para o desenvolvimento de cálculos renais sintomáticos. Alterações anatômicas do trato urinário, como o rim em ferradura, implicam risco aumentado de calculose renal. Outros distúrbios médicos, como hiperparatireoidismo primário, acidose tubular renal e doenças reumáticas, entre outras, implicam maior risco para formação de cálculos.

Sabe-se ainda que pacientes hipertensos e que ingerem pouco líquido têm risco aumentado de desenvolver cólica nefrética. Outro fator de risco é trabalhar em ambientes quentes como cozinhas industriais.

Pacientes que desenvolvem um quadro de cólica renal têm risco de 30-40% de desenvolver um novo quadro de cólica nefrética em 5 anos após o primeiro episódio.

Os principais fatores de risco para desenvolvimento da cólica nefrética são resumidos na Tabela 1.

ACHADOS CLÍNICOS

A cólica nefrética ocorre por conta da obstrução do ureter pelo cálculo. Portanto, o termo cólica ureteral seria mais adequado. A dor é causada pelo espasmo do ureter; ocorre ainda obstrução e distensão do ureter e cápsula renal. Outras causas comuns de dor

TABELA 1 Principais fatores para desenvolvimento de cálculos urinários

Fator	Tipo de alteração
Volume urinário baixo, com alta concentração de cálcio na urina	Urinária
pH urinário alto	Urinária, associada a acidoses tubulares renais frequentemente
Alta concentração de oxalato ou baixa concentração de citrato na urina	Urinária
Rim em ferradura	Anatômica
Rim com camada medular esponjosa	Anatômica
Baixa ingestão hídrica	Dietética
Baixa ingestão de cálcio ou alta ingestão de oxalato	Dietética
Alta ingestão de proteínas, sódio, açúcares e vitamina C	Dietética
Hiperparatireoidismo primário	Comorbidade médica
Gota	Comorbidade médica
Obesidade	Comorbidade médica
Diabetes mellitus	Comorbidade médica
Doença inflamatória intestinal	Comorbidade médica
Acidose tubular renal	Comorbidade médica
Má absorção intestinal	Comorbidade médica

similar da mesma etiologia incluem obstrução por coágulos sanguíneos e por causas extrínsecas.

A apresentação clínica é na forma de uma dor aguda unilateral, em cólica, localizada em região lombar abaixo da décima segunda costela, com irradiação para a virilha ou as gônadas genitais. Inicialmente, o quadro doloroso pode ser mal localizado em região abdominal, e em algumas horas em geral ele é localizado. Posteriormente, a dor pode modificar sua posição conforme a trajetória de descenso do cálculo, migrando para a região abdominal ou para os genitais. Náuseas e vômitos são ocorrência comum associada nesses pacientes. Os episódios de dor são intensos, mas apresentam períodos de acalmia, em que o paciente pode se encontrar completamente sem dor, seguidos de novos períodos de exacerbação com duração de 20 a 60 minutos.

Não há sintomas de peritonismo. Quando o cálculo se aproxima da junção ureterovesical, o paciente pode apresentar disúria, hematúria terminal e urgência urinária, mimetizando quadro de cistite bacteriana.

Ao exame físico, o paciente apresenta-se ansioso, com dificuldade em achar posição confortável. Pode ainda ocorrer hipersensibilidade à percussão lombar ou sinal de Giordano positivo. Hematúria macroscópica ou microscópica ocorre em 70-95% dos casos; assim, a ausência de hematúria não exclui o diagnóstico de cólica nefrética. Em homens é interessante avaliar testículos, pois patologias escrotais podem cursar com dor abdominal e mimetizar cólica nefrética.

A Tabela 2 resume os principais achados clínicos em pacientes com cólica nefrética.

EXAMES COMPLEMENTARES

Tradicionalmente, o exame ideal para confirmação diagnóstica é a tomografia computadorizada (TC) helicoidal sem contraste, com sensibilidade de 96%, comparada a 87% da urografia excretora e especificidade de cerca de 100%. O exame apresenta ainda valor preditivo positivo de 100%, e negativo, de 91%.

Quando o diagnóstico de cálculo é obtido pela TC, recomenda-se a realização de radiografia simples de abdome, pois o cálculo é radiopaco em 75 a 90% dos casos.

A ultrassonografia é um exame de alta especificidade, acima de 90%, mas com sensibilidade inferior à da tomografia. Pode ser utilizada na ausência desta, podendo observar dilatação ureteral e pielocalicial, o que pode assim identificar os pacientes com indicação de intervenção urgente.

Embora útil, a urografia excretora foi substituída pela TC como exame de escolha, e a ressonância magnética raramente é necessária nesses pacientes, exceto na circunstância da avaliação de gestantes com contraindicação a TC.

TABELA 2 Achados clínicos em pacientes com cólica nefrética

Sintomas	Frequência
Dor em cólica	90-100%
Náuseas	50-60%
Vômitos	45-60%
Hematúria	90% (em 50% dos casos, macroscópica)
Disúria	10%
Dor abdominal	40-50%
Febre	5-10%
Sinal de Giordano	30-50%

Um estudo recente mostrou que o manejo dos pacientes com ultrassom de vias urinárias, realizado pelo emergencista treinado, comparado ao manejo com tomografia de vias urinárias, teve desfecho semelhante, mas com menores custos com a abordagem pelo ultrassom, de forma que essa abordagem nos momentos atuais pode ser considerada equivalente à abordagem que prioriza a ultrassonografia. Em nosso serviço recomendamos a ultrassonografia como exame inicial para a avaliação desses pacientes.

Os exames de imagem têm importância ainda em revelar o local da obstrução urinária ou do cálculo. Anatomicamente, as três partes mais estreitas do ureter são junção pieloureteral, região medial do ureter quando este cruza os vasos ilíacos, sendo o local mais comum de apresentação a junção vesicoureteral, responsável por mais de 60% dos cálculos ureterais. A Tabela 3 resume a utilidade dos exames de imagem na cólica nefrética.

A realização de exame de urina 1 em todos os pacientes é recomendada por alguns autores, mas não sem controvérsia: a presença de bactérias, leucocitúria e nitritos sugere infecção associada e, neste caso, a realização de urocultura também é indicada. A urina 1 apresenta hematúria em 90% dos casos de cólica nefrética, mas sua maior utilidade é em descartar infecção.

Em pacientes com suspeita de infecção, outros exames a serem considerados incluem a realização de hemograma, e a função renal deve ser solicitada em todos os pacientes em risco de disfunção renal aguda ou com indicação de internação.

Em pacientes com eliminação espontânea do cálculo renal, a análise bioquímica dele pode ser benéfica, pois identifica sua composição e indica possíveis intervenções a serem realizadas, tratando-se do melhor exame para definir a etiologia da litíase urinária. Uma discussão maior e intervenções nas diferentes etiologias dos cálculos urinários fogem aos propósitos desta revisão.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A obstrução das vias urinárias por coágulos (secundários, por exemplo, a neoplasias renais ou uso de anticoagulantes) pode causar dor similar à da cólica nefrética. As hemorragias glomerulares, por sua vez, não cursam com obstrução das vias urinárias.

Outras causas de dor lombar devem ser consideradas, em particular o aneurisma de aorta abdo-

TABELA 3 Exames de imagem para cólica nefrética

Exame	Características
Radiografia simples de abdome	Barata e disponível Difícil de interpretar Só consegue visualizar cálculos radiopacos (75-90% dos cálculos)
Ultrassonografia de vias urinárias	Barata e disponível Exame específico (> 90%), mas sensibilidade menor que a da tomografia helicoidal de vias urinárias Abordagem com ultrassonografia tem uma performance similar em relação ao manejo da tomografia helicoidal de vias urinárias
Urografia excretora	Ajuda a planejar o tratamento, localizando o cálculo Relativamente cara e com exposição a radiação Uso de contraste intravenoso Exame pouco utilizado atualmente
Tomografia helicoidal de vias urinárias sem contraste	Padrão-ouro para o diagnóstico com sensibilidade e especificidade > 95% Exposição a radiação
Ressonância magnética de vias urinárias	Excelente para localização do cálculo Exame caro e de utilidade ainda em investigação

minal em pacientes com mais de 60 anos de idade, sobretudo se apresentam vasculopatia associada. Pielonefrite pode causar quadro doloroso semelhante, usualmente associado a quadro febril e é um diagnóstico diferencial com complicação possível de litíase ureteral. Outros diagnósticos a serem considerados em mulheres são a torção de cisto ovariano e a dismenorreia. A Tabela 4 resume os principais diagnósticos diferenciais da cólica nefrética.

TABELA 4 Principais diagnósticos diferenciais da cólica nefrética

Diagnóstico	Características diferenciadoras
Pielonefrite	Sintomas urinários baixos mais frequentes, quadro séptico mais frequente
Colecistite	Não cursa com sintomas urinários; dor costuma ser em região de hipocôndrio direito e mais alta em relação à localização usual das cólicas nefréticas
Aneurisma de aorta	Sem sintomas urinários, dor mais central na região do dorso
Herpes-zóster	Presença de lesões cutâneas, ausência de sintomas urinários

(continua)

TABELA 4 Principais diagnósticos diferenciais da cólica nefrética *(continuação)*

Diagnóstico	Características diferenciadoras
Cisto de ovário roto	Dor intensa em região mais baixa, dor usualmente abdominal, sem sintomas urinários
Endometriose	Dor com característica mais crônica, sem paroxismos
Lombalgia por causas osteomusculares	Presença de espasmo muscular, piora com movimentação, sem sintomas urinários
Apendicite	Dor em fossa ilíaca; poderia se confundir com cálculo uretral, presença de descompressão brusca
Pneumonia	Dor em região dorsal mais alta quando pleurite associada, sintomas respiratórios associados
Tumor renal	Em caso de sangramento, pode causar obstrução por coágulos com dor. Costuma ter outros sintomas, como perda de peso, sem paroxismos claros de dor. Hematúria franca
Isquemia mesentérica	Dor principalmente abdominal, cursa com acidose metabólica e sem sintomas urinários
Estenose de urater ou de junção ureteropélvica	Por conta do quadro obstrutivo, pode cursar com dor, mas em geral é pouco intensa
Uso de anticoagulantes	Pelo sangramento pode causar obstrução urinária e dor; história de uso da medicação e sangramentos em outros locais. Cursa com hematúria macroscópica bem mais franca que a nefrolitíase
Gestação ectópica	Sem sintomas urinários em geral, história de atraso menstrual
Abscessos renais	Quadro em geral mais arrastado, febre e hipersensibilidade

O escore STONE para predizer a probabilidade do diagnóstico de cálculo ureteral é utilizado para prever quais pacientes não necessitam de TC para investigação. O escore é apresentado na Tabela 5. O seu uso, apesar de caracterizar acuradamente baixo risco (< 10%), risco moderado (10-90%) e alto risco (> 90%) de cálculos ureterais sintomáticos, não consegue adequadamente predizer quais pacientes não necessitam de exame de imagem diagnóstico.

TRATAMENTO

O manejo inicial do paciente tem como objetivo o controle da dor. Anti-inflamatórios não esteroidais

TABELA 5 Escore STONE

Variável	Graduação	Pontos
Sexo	Feminino	0
	Masculino	2
Tempo da dor	> 24 h	0
	6-24 h	1
	< 6 h	3
Náuseas	Sem	0
	Apenas náuseas	1
	Vômitos	2
Eritrócitos	Ausentes	0
	Presentes	3

Baixo risco: 0-5; risco moderado: 6-9; alto risco: 10-13.

(AINEs) e inibidores da cicloxigenase-2 (COX-2) são capazes de realizar analgesia por bloquear a vasodilatação arteriolar aferente e reduzir diurese, edema e estimulação ureteral, além de causar menos náuseas e vômitos que os opioides. As doses típicas de cetorolaco ou diclofenaco, para alívio da dor em cólica nefrética, representam risco baixo de disfunção renal. A ampola de cetorolaco tem 30 mg; no entanto, a dose de 10 mg já atinge o efeito analgésico máximo. Analgésicos comuns como a dipirona devem ser utilizados como adjuvantes dos anti-inflamatórios.

Os opioides são hoje uma segunda linha terapêutica para esses pacientes, sendo inferiores aos AINEs em uma grande metanálise publicada sobre o assunto. Muitas vezes, eles são aconselhados a aumentar a ingestão oral de fluidos a fim de acelerar a passagem do cálculo, ou é realizada hidratação parenteral para este fim, mas não existe evidência na literatura que dê suporte a essa conduta.

O uso de cobertores elétricos ou acupuntura foi estudado para esse propósito nesses pacientes, mas a evidência de benefício na emergência é limitada e não aplicável até o momento.

Náuseas e vômitos são frequentes, e medicações para seu tratamento incluem ondasentrona 4-8 mg EV, repetida conforme necessidade.

Apesar do uso indiscriminado em nossos serviços de emergência, o uso de drogas antiespasmódicas, como a hioscina, tem benefício limitado nessas circunstâncias.

Uma alternativa para o manejo da cólica renal é o uso da desmopressina, relatado em algumas séries, mas a evidência para essa abordagem é limitada.

Em pacientes com obstrução urinária total, ou infectados, ou com piora da função renal há necessidade de intervenção precoce para desobstrução. Neste caso a nefrostomia pode ser necessária. Suspeita-se de infecção associada quando o paciente apresenta febre, leucocitúria significativa e leucocitose. O patógeno mais comum é a *Escherichia coli*, e cobertura apropriada deve ser realizada com quinolonas ou cefalosporinas de terceira geração. Cálculos infecciosos de estruvita tendem a obstruir o sistema urinário, e é improvável que passem pelo ureter, podendo necessitar de intervenção.

Uma alternativa ao manejo da cólica renal é o uso da desmopressina, relatado em algumas séries, mas a evidência para isso é limitada para recomendações.

Quando intervenções de urgência são desnecessárias, deve-se avaliar a probabilidade da eliminação espontânea do cálculo. Em geral, a maioria dos cálculos tem menos de 5 mm e podem sair espontaneamente. Cálculos com mais de 6 mm têm grande possibilidade de precisar de intervenção.

Pacientes cujos sintomas foram agudamente controlados e que mantêm quadro doloroso em controle apropriado e com cálculos menores que 10 mm podem ser observados periodicamente, segundo as diretrizes norte-americanas, como tratamento inicial. A ausência de eliminação em 4 semanas em geral é indicação de intervenção cirúrgica.

Opções para casos em que seja necessária a intervenção para retirada de cálculo incluem ureteroscopia e litotripsia extracorpórea por ondas de choque. Estudos comparativos sugerem que os resultados superiores são obtidos com a ureteroscopia.

O uso de terapia medicamentosa para facilitar a saída dos cálculos urinários tem sido muito discutido recentemente. Sua base principal é o relaxamento do músculo liso, seja por bloqueio do receptor α_1 ou bloqueadores de canais de cálcio. O uso desses medicamentos aumenta em até 65% a probabilidade de eliminação espontânea do cálculo. Uma metanálise estimou a necessidade de tratar quatro pacientes para aumentar um caso de eliminação espontânea do cálculo. A tansolusina (0,4 mg uma vez ao dia) é a medicação mais utilizada para esse propósito, e apresenta benefício para cálculos com 5 a 10 mm de diâmetro. Outra opção eficaz é a nifedipina. Não existe benefício dessas medicações em cálculos < 5 mm de diâmetro.

Após controle da dor no serviço de emergência, os pacientes costumam ser liberados para casa a fim de realizar tratamento ambulatorial. Nesse caso,

os pacientes devem ser orientados quanto à possibilidade de retorno da dor e prescrição de analgesia usualmente com AINEs; ainda assim, é raro ocorrer reinternação desses pacientes.

INDICAÇÕES DE INTERNAÇÃO, TERAPIA INTENSIVA E SEGUIMENTO

A incapacidade de controlar a dor é uma indicação formal de internação hospitalar. Pacientes com febre associada e sinais de sepse urinária também têm indicação de internação hospitalar.

Aqueles com infecção e obstrução associada devem ser considerados emergência e têm indicação de intervenção imediata; se choque séptico, é indicada internação em UTI.

Pacientes com cálculos acima de 6 mm, mesmo com controle adequado da dor, têm usualmente indicação de intervenção para retirada de cálculo. Assim, ao dar alta para esses pacientes, é necessário garantir o encaminhamento precoce para o urologista. Pacientes com cálculos recorrentes devem fazer seguimento com o nefrologista para verificar a necessidade de medidas para diminuir a recorrência de cálculos, como alterações de dieta ou outras intervenções. A Tabela 6 resume as principais indicações de internação no paciente com cólica nefrética.

TABELA 6 Indicações de internação em pacientes com cólica nefrética

Febre ou sinais de sepse
Dor intratável
Rim único com cálculo obstrutivo ou paciente transplantado renal
Suspeita de nefrolitíase obstrutiva bilateral
Insuficiência renal
Possibilidade de outros diagnósticos com risco à vida
Indicação cirúrgica de intervenção em paciente sem controle adequado de dor

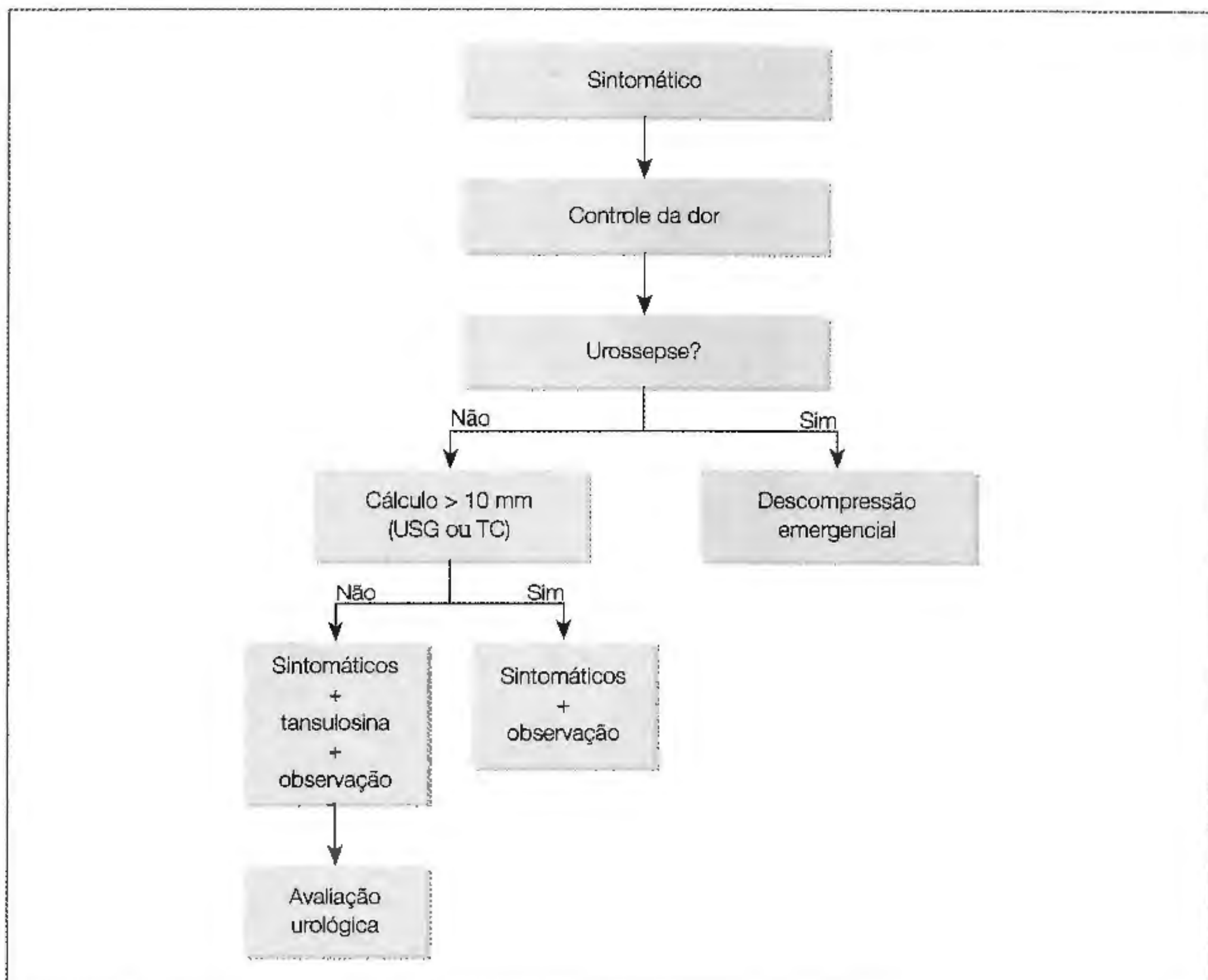


FIGURA 1 Cálculo ureteral.
TC: tomografia computadorizada; USG: ultrassonografia.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Bultitude M, Rees J. Management of renal colic. BMJ. 2012;345:e5499.
2. Curhan G, et al. Diagnosis and acute management of suspected nephrolithiasis in adults. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 29 abr. 2018.
3. Curhan G. Imaging in the emergency department for suspected nephrolithiasis. N Engl J Med. 2014;371:1154.
4. Daniels B, et al. Stone plus: evaluation of emergency department patients with suspected renal colic using a clinical prediction tool combined with point-of-care limited ultrasonography. Annals of Emerg Med. 2016;67(4):439-48.
5. Fulgham PF, Assimos DG, Pearle MS, Preminger GM. Clinical effectiveness protocols for imaging in the management of ureteral calculous disease: AUA technology assessment. J Urol. 2013;189:1203.
6. Fwu CW, Eggers PW, Kimmel PL, et al. Emergency department visits, use of imaging, and drugs for urolithiasis have increased in the United States. Kidney Int. 2013;83:479.
7. Leveridgem M, et al. Renal colic: current protocols for emergency presentations. European J Emerg Med. 2016;23(2):2-7.
8. Manjunath A, Skinner R, Probert J. Assessment and management of renal colic. BMJ. 2013;346:f985.
9. Motov S, Rockoff B, Cohen V, Pushkar I, Likourezos A, McKay C, et al. Intravenous subdissociative-dose ketamine versus morphine for analgesia in the emergency department: a randomized controlled trial. Annals of Emergency Medicine. 2015;66(3):222-9 e1.
10. Motov S, Yasavolian M, Likourezos A, Pushkar I, Hossain R, Drapkin J, et al. Comparison of intravenous ketorolac at three single-dose regimens for treating acute pain in the emergency department: a randomized controlled trial. Annals of Emergency Medicine. 2017;70(2):177-84.
11. Smith-Bindman R, Aubin C, Bailitz J, Bengiamin RN, Camargo CA Jr., Corbo J, et al. Ultrasonography versus computed tomography for suspected nephrolithiasis. N Engl J Med. 2014;371(12):1100-10.
12. Teichman JMH. Acute renal colic from ureteral calculus. NEJM. 2004;350:684-93.
13. Wang RC. Managing urolithiasis. Annals of Emerg Med. 2016;67(4):449-54.

Seção X

Emergências metabólicas

93

Hipoglicemia

Rafael Kitayama Shiraiwa
Rodrigo Antonio Brandão Neto

Pontos importantes

- A hipoglicemia é definida pela tríade de Whipple:
  1. Valor de glicemia diminuído: glicemia < 45 mg/dL (em diabéticos, considerar pontos de corte maiores).
  2. Sintomas adrenérgicos (palpitação, tremor, sudorese, parestesias, fome, taquicardia, ansiedade) ou neuroglicopênicos (cefaleia, tontura, ataxia, astenia, dificuldade de concentração, lentificação, confusão mental, irritabilidade, distúrbios do comportamento, déficits neurológicos focais, sonolência, convulsões, coma).
  3. Resolução dos sintomas com a correção da hipoglicemia.
- As manifestações são extremamente variadas, e pacientes idosos, betabloqueados ou diabéticos de longa data podem não apresentar sintomas adrenérgicos.
- A hipoglicemia é um evento raro, exceto em pacientes com *diabetes mellitus* (DM).
- Em pacientes diabéticos com hipoglicemia, quando não houver causa definida, deve-se considerar colher função renal e eletrólitos, além de outros exames, a depender do quadro clínico.
- Pacientes não diabéticos com hipoglicemia podem ser classificados como aparentemente doentes ou aparentemente saudáveis. Em pacientes aparentemente doentes, os exames dependem da etiologia associada e podem incluir função hepática, renal, eletrólitos, cortisol, peptídeo-C e insulina. Em pacientes com suspeita de insulinoma, pode-se fazer o teste do jejum prolongado, com internação e jejum de até 72 horas para o desenvolvimento de hipoglicemia, com dosagem de peptídeo-C, insulina e pró-insulina se episódio de hipoglicemia < 45 mg/dL.
- Em pacientes com hipoglicemia sintomática confirmada, deve-se infundir 20 g de glicose (considerar infusão de até 60-100 mL de glicose a 50%). Em pacientes sem acesso venoso, pode-se utilizar glucagon IM 1-2 mg.
- Em pacientes desnutridos, hepatopatas ou etilistas, deve-se prescrever tiamina 100 mg IV ou IM junto com a glicose para prevenir encefalopatia de Wernicke-Korsakoff.
- Pacientes diabéticos com alto risco de novos episódios de hipoglicemia (p. ex., portadores de insuficiência renal crônica) devem ser mantidos em observação por 12 a 24 horas, com administração de glicemia capilar de 1/1 hora.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

A hipoglicemia define-se pela tríade de Whipple:

1. Valor de glicemia diminuído: glicemia < 45 mg/dL (em diabéticos, considerar pontos de corte maiores).
2. Sintomas adrenérgicos (palpitação, tremor, sudorese, parestesias, fome, taquicardia, ansiedade) ou neuroglicopênicos (cefaleia, tontura, ataxia, astenia, dificuldade de concentração, lentificação, confusão mental, irritabilidade, distúrbios do comportamento, déficits neurológicos focais, sonolência, convulsões, coma).
3. Resolução dos sintomas com a correção da hipoglicemia.

Os pontos de corte que definem a hipoglicemia são questionáveis, mas em pacientes sem *diabetes mellitus* (DM) e com sintomas compatíveis, valores de glicemia < 45 mg/dL quase sempre são secundários à hipoglicemia. Em pacientes com DM, valores abaixo de 70 mg/dL já podem ser associados a sintomas. A hipoglicemia é potencialmente fatal, pode causar graves sequelas e deve ser prontamente corrigida.

A hipoglicemia é um evento relativamente raro, exceto em pacientes portadores de DM. A hipoglicemia grave, definida como qualquer evento que requer ajuda de outro indivíduo, em pacientes tratados com insulina, tem incidência de 30 a 40 episódios a cada 100 pacientes-ano em diabéticos tipo 2 e de 62-320 episódios a cada 100 pacientes-ano em diabéticos tipo 1.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

A glicemia é mantida estável mesmo em jejum. Inicialmente, a glicogenólise (hepática e muscular) é o principal processo de manutenção da homeostase da glicemia. No entanto, após jejum de 12 horas, mais de 50% da glicose sérica já proveniente da neoglicogênese se esgota e, em 48 horas, o mesmo acontece com todo o processo da glicogenólise.

A manutenção da glicemia em uma faixa de normalidade (60 a 100 mg/dL) ocorre através da ação de diferentes hormônios hipoglicemiantes e hiperglicemiantes. A insulina é o principal hormônio hipoglicemiante e sua secreção é regulada conforme os níveis de glicemia plasmática. Durante o jejum, a liberação aumentada de epinefrina, glucagon e, em menor grau, de GH e cortisol é parte importante da resposta contrarregulatória que impede hipoglicemias sintomáticas. Os mecanismos contrarregulatórios para prevenir a hipoglicemia, sequencialmente, incluem:

1. Diminuição da secreção de insulina, mantendo os níveis de glicose no limite inferior da normalidade.
2. Aumento da secreção de glucagon; ou, em sua ausência,
3. Aumento da secreção de adrenalina.

A Tabela 1 resume as alterações hormonais e sua correlação com sintomas em resposta à diminuição dos níveis glicêmicos. Em pacientes portadores de DM, a resposta à hipoglicemia é frequentemente alterada; já pacientes não diabéticos com hipoglicemia costumam ter essas respostas preservadas.

As hipoglicemias podem ser divididas em duas classificações principais, dependendo de serem relacionadas ao jejum ou ao pós-prandial. Nessa classificação, temos:

1. Hipoglicemia em jejum: secundária a doenças orgânicas, manifestadas primordialmente por sintomas neuroglicopênicos.
2. Hipoglicemia pós-prandial: normalmente ocorre por distúrbios funcionais que provocam sintomas autonômicos.

Essa classificação, no entanto, não é perfeita, e pacientes com insulinoma, que normalmente apresentam hipoglicemia de jejum, podem apresentar hipoglicemia pós-prandial.

Uma classificação de maior utilidade é a que diferencia a hipoglicemia que ocorre em pacientes aparentemente saudáveis da hipoglicemia que ocorre em pacientes aparentemente doentes.

A principal causa de hipoglicemia em pacientes aparentemente doentes são os quadros sépticos, que cursam com aumento importante do consumo de glicose por ação das citocinas inflamatórias. Além disso, pacientes com insuficiência hepática devido à alteração de neoglicogênese podem cursar com hipoglicemia, também descrita em pacientes com insuficiência cardíaca, principalmente em crianças. Em pacientes diabéticos com disfunção renal crônica, as necessidades de insulina são alteradas, o que aumenta a chance de hipoglicemia. Nesse contexto também estão pacientes com desnutrição grave.

Em um indivíduo aparentemente saudável, o diagnóstico diferencial inclui a hipoglicemia aci-

TABELA 1 Resposta do organismo à redução da glicemia

Glicemia em sangue arterial	Sintomas	Novas alterações hormonais
< 80 mg/dL	Não	Redução da secreção da insulina
< 65 a 70 mg/dL	Não	Aumento dos níveis de glucagon e epinefrina
< 60 a 65 mg/dL	Não	Aumento da secreção de GH
< 60 mg/dL	Não	Aumento da secreção de cortisol
< 55 a 60 mg/dL	Sintomas autonômicos	Bloqueio da secreção de insulina
< 50 a 55 mg/dL	Podem ocorrer sintomas neuroglicopênicos	
< 45 a 50 mg/dL	Letargia	
≤ 30 mg/dL	Coma	
≤ 20 mg/dL	Crises convulsivas	

dental ou factícia, que são episódios recorrentes de hipoglicemia em pacientes com acesso a recursos de saúde. A hipoglicemia factícia induzida por insulina é de fácil reconhecimento. Observam-se glicemias na faixa hipoglicêmica com insulinemia elevada e peptídeo-C e pró-insulina suprimidos. Por outro lado, a hipoglicemia induzida por medicação oral, como secretagogo de insulina, pode ser laboratorialmente idêntica ao insulinoma ou outra hipoglicemia hiperinsulinêmica endógena; seu diagnóstico vai se basear na demonstração do uso inadvertido de medicamento hipoglicemiante ou na demonstração de sulfonilureia no plasma ou na urina. Infelizmente, os testes de identificação dos hipoglicemiantes não são amplamente disponíveis.

O insulinoma é caracterizado por períodos de neuroglicopenia devido à hipoglicemia hiperinsulinêmica endógena. Ocorre principalmente em jejum, mas ocasionalmente em período pós-prandial. Atinge especialmente mulheres, com incidência anual de 1 caso a cada 250.000 pessoas, e 10% dos pacientes têm múltiplos tumores ou neoplasia endócrina múltipla, como a síndrome NEM-1. Esses pacientes apresentam hipoglicemia hiperinsulinêmica com valor de insulina acima de 6 μU/mL (RIA) ou 3 μU/mL (ICLA ou IRMA) quando a glicemia concomitante é menor ou igual a 40 mg/dL. A hipoglicemia pode ainda ocorrer em outros tumores além dos de ilhotas pancreáticas; nesse caso, é comum a secreção aumentada de IGF-2, ocorrendo principalmente em tumores de células mesenquimais, usualmente com grandes massas, que comumente secretam pro-IGF 2.

A hipoglicemia hiperinsulinêmica pancreatogênica não insulinoma cursa principalmente com hipoglicemia depois de uma refeição. Após cirurgia bariátrica em Y de Roux é descrita hipoglicemia, por mecanismo semelhante ao da hipoglicemia hiperinsulinêmica pancreatogênica não insulinoma.

Uma causa muito rara de hipoglicemia é a hipoglicemia autoimune, que pode ser associada a doenças autoimunes como lúpus eritematoso sistêmico (LES) e artrite reumatoide. Ocorre em pacientes com anticorpos anti-insulina e com hipoglicemia cerca de 3-4 horas após a refeição. Esses pacientes apresentam níveis de insulina plasmática extremamente elevados e anticorpos anti-insulina dosáveis no plasma.

O diabetes oculto é outra causa de hipoglicemia, em geral surgindo cerca de 5 horas após a alimentação. Nesse caso, ocorre um atraso na secreção de insulina, e quando esta finalmente ocorre, os carboidratos podem já ter sido absorvidos, o que gera hipoglicemia. A Tabela 2 apresenta as principais etiologias de hipoglicemia.

A hipoglicemia em pacientes com DM está frequentemente associada a fatores como:

- Doses altas de insulina.
- Perda ou atraso de refeições.
- Falta de compensação de carboidratos antes de atividade física.
- Ingestão de álcool.
- Insuficiência renal.
- Perda da contrarregulação hormonal (episódios mais graves).

ACHADOS CLÍNICOS

As manifestações são extremamente variadas em cada paciente. A resposta do organismo à hipoglicemia pode causar sintomas autonômicos adrenérgicos ou neuroglicopênicos. Alguns pacientes não apresentam sintomas adrenérgicos e apenas manifestam sintomas de neuroglicopenia, principalmente pacientes diabéticos de longa data, em uso de betabloqueadores e idosos.

As manifestações incluem:

- Manifestações adrenérgicas: palpitações, taquicardia, ansiedade, tremores, sudorese, fome, parestesias.
- Manifestações neuroglicopênicos: cefaleia, sonolência, tonturas, ataxia, astenia, dificuldade de concentração, lentificação, confusão mental, irritabilidade, distúrbios do comportamento, déficits neurológicos focais, convulsões, coma.

TABELA 2 Classificação das hipoglicemias

Aparentemente saudável	Aparentemente doente
▪ Induzida por drogas (jejum) ▪ Insulinoma (jejum) ▪ Hipoglicemia hiperinsulinêmica persistente da infância ▪ Hipoglicemia hiperinsulinêmica pancreatogênica não insulinoma (pós-prandial) ▪ Hipoglicemia hiperinsulinêmica pós-cirurgia bariátrica (jejum) ▪ Hipoglicemia factícia (jejum) ▪ Hipoglicemia autoimune (jejum) ▪ Hipoglicemia do exercício (jejum ou pós-prandial) ▪ Hipoglicemia reativa (pós-prandial)	▪ Induzida por drogas (jejum) ▪ Sepse, trauma ou queimaduras (jejum) ▪ Insuficiência cardíaca (jejum) ▪ Insuficiência renal crônica (jejum) ▪ Insuficiência hepática (jejum) ▪ Insuficiências endócrinas (jejum) ▪ Inanição (jejum)

A história clínica, os achados físicos e as medicações utilizadas pelo paciente podem ajudar no diagnóstico etiológico da hipoglicemia. Dessa forma, em pacientes com doença psiquiátrica, deve-se levantar a hipótese de hipoglicemia factícia.

Outras causas de hipoglicemia são medicamentos como quinino e intoxicação aguda por salicilatos. Esses casos serão discutidos com mais detalhes na seção em que abordaremos o diagnóstico diferencial.

EXAMES COMPLEMENTARES

O DM é a causa mais comum de hipoglicemia em pacientes no DE. Em pacientes com DM, é importante tentar estabelecer o fator causal da hipoglicemia e é recomendado realizar a dosagem de função renal e eletrólitos, além de considerar outros exames, dependendo de fatores associados.

Em pacientes não diabéticos, uma investigação mais aprofundada é necessária. Se os pacientes forem aparentemente doentes, os exames são dependentes da etiologia suspeitada, mas devem incluir função hepática e renal, eletrólitos, cortisol, peptídeo-C e insulina.

Em pacientes com suspeita de insulinoma, pode-se realizar o teste de jejum prolongado. Já se o paciente chega ao DE com hipoglicemia, esse teste não é necessário, e deve-se colher insulina e peptídeo-C.

TABELA 3 Protocolo de jejum prolongado para investigação de hipoglicemia

▪ Anotar o início do jejum e da última ingestão de calorias. Descontinue todas as medicações não essenciais
▪ Permitir a ingestão de bebidas sem caloria e livres de cafeína
▪ Assegurar que o paciente esteja ativo durante o período em que estiver acordado
▪ Realizar aferições dos níveis plasmáticos de glicose a cada 6 h até que a glicemia esteja abaixo de 60 mg/dL, quando novo intervalo de 1-2 h deve ser utilizado. Deve-se dosar no plasma a insulina, o peptídeo-C e a pró-insulina. Devido ao tempo necessário para a análise laboratorial da glicemia venosa, a glicemia capilar pode ser utilizada no acompanhamento do teste; porém, a decisão de encerrar o jejum não deve ser feita com base somente na glicemia capilar
▪ Terminar o jejum quando a glicemia estiver menor ou igual a 45 mg/dL e o paciente apresentar sintomas ou sinais de hipoglicemia, ou quando o teste completar 72 h
▪ No fim do jejum, dosar os níveis plasmáticos de glicose, insulina, peptídeo-C, pró-insulina, β-hidroxibutirato e sulfonilureia na mesma amostra. Injetar então 1 mg de glucagon por via intravenosa e dosar a glicemia após 10, 20 e 30 minutos. Por fim, alimentar o paciente

Na suspeita de hipoglicemia factícia, a dosagem de sulfonilureias pode descartar hipoglicemia por uso de hipoglicemiantes.

Ressalte-se que hipoglicemia secundária à insulina exógena cursa com peptídeo-C suprimido, ao contrário do insulinoma e da hipoglicemia secundária a sulfonilureias.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Todos os pacientes com alteração do nível de consciência têm que ter em seu diagnóstico diferencial a hipoglicemia, que deve ser descartada prontamente com a realização de glicemia capilar.

Em pacientes com hipoglicemia sem DM ou com uma etiologia clara, deve-se realizar uma investigação maior. As causas podem ser divididas em associadas ao jejum ou pós-prandiais. A seguir, comentaremos algumas das causas de hipoglicemia de acordo com sua classificação.

Hipoglicemias pós-prandiais

Nestas situações, a hipoglicemia ocorre de 1 a 5 horas após ingestão alimentar, usualmente por causas funcionais:

- Álcool: a hipoglicemia induzida pelo álcool é observada em estados de depleção de glicogênio (jejum prolongado). O álcool inibe a neoglicogênese por reduzir a resposta contrarreguladora e por inibir a captação de precursores da neoglicogênese pelo hepatócito e a oxidação de lactato e glutamato pelo fígado e pelo rim. Ocorre apenas em ingestão prolongada ou em pacientes desnutridos.
- Hipoglicemia hiperinsulinêmica pancreatogênica não insulinoma cursa principalmente com hipoglicemia depois de uma refeição. Usualmente apresenta a nesidioblastose, que é um processo de hipertrofia das ilhotas, às vezes com hiperplasia. Na investigação bioquímica, o teste do jejum prolongado costuma ser negativo. Testes pós-alimentares demonstram hipoglicemias graves com hiperinsulinemia concomitante. Os exames de imagem são negativos. O cateterismo arterial seletivo com infusão de cálcio é capaz de identificar a(s) área(s) com hiperfunção das células β, e essa informação servirá para guiar a extensão da pancreatectomia distal.

- Hipoglicemia funcional: nesse caso, não é encontrada uma patologia específica causadora da hipoglicemia, sendo ela usualmente associada a distúrbios psiquiátricos como depressão e ansiedade. Nesses casos, com a melhora dessas condições, ocorre frequentemente melhora dos sintomas de hipoglicemia. Podem ocorrer sintomas como glicemia > 50 mg/dL, o que torna a correlação de sintomas e hipoglicemia pobre.
- *Diabetes mellitus*: no diabetes oculto, conforme previamente comentado.
- Alterações funcionais de esvaziamento gástrico: podem ocorrer em piloroplastia, cirurgias gástricas etc.
- Erros inatos do metabolismo: são causas mais raras de hipoglicemia pós-prandial. A galactosemia caracteriza-se por hipoglicemia pós-prandial após ingestão de alimentos qne contenham galactose, retardo mental, cirrose e catarata. Já na intolerância hereditária à frutose ocorrem hipoglicemia e vômitos após ingesta de frutose, hepatomegalia, déficit de crescimento. Em ambos os casos, o tratamento consiste na retirada da substância em questão da dieta, com ótimos resultados.

Hipoglicemias de jejum

Nessa classificação, pacientes podem ser subdivididos em aparentemente doentes ou aparentemente saudáveis.

Pacientes aparentemente doentes: a principal causa é a sepse. Pode ocorrer na malária por consumo de glicose, em disfunção hepática grave, em doença renal, nas neoplasias mesenquimais ou avançadas, e na insuficiência adrenal. Além disso, pode-se citar:

- Medicamentos: os pacientes podem se apresentar aparentemente saudáveis ou aparentemente doentes. As sulfonilureias são a principal causa de hipoglicemia medicamentosa não insulina, mas outros hipoglicemiantes e medicações também são causas potenciais. A Tabela 4 apresenta as principais medicações associadas a hipoglicemias.
- Glicogenoses: doença de armazenamento do glicogênio por defeitos enzimáticos.
- Insuficiência adrenal: pode acontecer tanto na insuficiência primária, mas principalmente na secundária. Podem ainda ocorrer hipercalemia, hiponatremia, anorexia, adinamia e alterações gastrointestinais.
- Feocromocitoma: ocorre importante consumo de glicose associado a hipertensão e sintomas adrenérgicos.
- Pacientes aparentemente saudáveis:
- Hipoglicemia factícia: ocorre principalmente em pacientes com doenças psiquiátricas ou profissionais de saúde. Deve-se dosar peptídeo-C, insulina e, se possível, hipoglicemiantes.
- Insulinomas: após o diagnóstico, é preciso buscar sua localização, sendo cerca de 99% dos casos no pâncreas. O tumor é único em 90% dos pacientes e, em 5 a 10% dos casos, maligno. Laboratorialmente caracterizam-se por hipoglicemia com níveis elevados de insulina, peptídeo-C e pró-insulina. A localização pode ser feita por tomografia, ressonância, palpação intraoperatória (padrão-ouro se cirurgião experiente), ultrassom endoscópico ou ultrassom intraoperatório. Cirurgia é o tratamento de escolha; o tratamento medicamentoso (diazóxido, octreotide, hidroclorotiazida) é reservado para pacientes com contraindicação, recusa à cirurgia ou tumores refratários.

TRATAMENTO

Em pacientes sintomáticos com hipoglicemia confirmada, deve-se infundir 15-20 g de glicose (considerar infusão de até 50 g de glicose a 50%). Em pacientes sem acesso venoso, pode-se utilizar glucagon IM 1-2 mg – o efeito é fugaz e esgota todas as reservas hepáticas de glicose, não sendo possível repetir a dose.

Em pacientes pouco sintomáticos e com nível de consciência preservado, pode-se realizar alimentação com carboidratos ou glicose por via oral.

Em pacientes desnutridos, hepatopatas ou etilistas, junto com a glicose, deve-se prescrever tiamina, de modo a prevenir encefalopatia de Wernicke-Korsakoff, com dose de 100 a 300 mg de tiamina, IV ou IM, juntamente com a glicose.

INDICAÇÕES DE INTERNAÇÃO, TERAPIA INTENSIVA E SEGUIMENTO

Pacientes diabéticos com alto risco de desenvolver novos episódios de hipoglicemia (p. ex., portadores de insuficiência renal crônica) devem ser observados por 12 a 24 horas com glicemia capilar de 1/1 hora e regime de insulina ou medicações hipoglicemiantes ajustadas, evitando, assim, novos episódios de hipoglicemia.

TABELA 4 Medicamentos associados à hipoglicemia

Drogas que podem causar hipoglicemia			
▪ Acetazolamida ▪ Acetohexamida ▪ Ácido acetilsalicílico (AAS) ▪ Cloroquina ▪ Clorpromazina ▪ Clorpropamida ▪ Cimetidina ▪ Difenidramina	▪ Doxepina ▪ Glimepirida ▪ Glipizida ▪ Haloperidol ▪ Imipramina ▪ Lidocaína ▪ Lítio ▪ Metoprolol	▪ Oxitetraciclina ▪ Paracetamol ▪ Pentamidina ▪ Pindolol ▪ Propoxifeno ▪ Propranolol ▪ Quinina ▪ Ranitidina	▪ Sulfadiazina ▪ Sulfametoxazol ▪ Sulfametoxazol-trimetoprima ▪ Terbutalina ▪ Tolazamida ▪ Tolbutamida

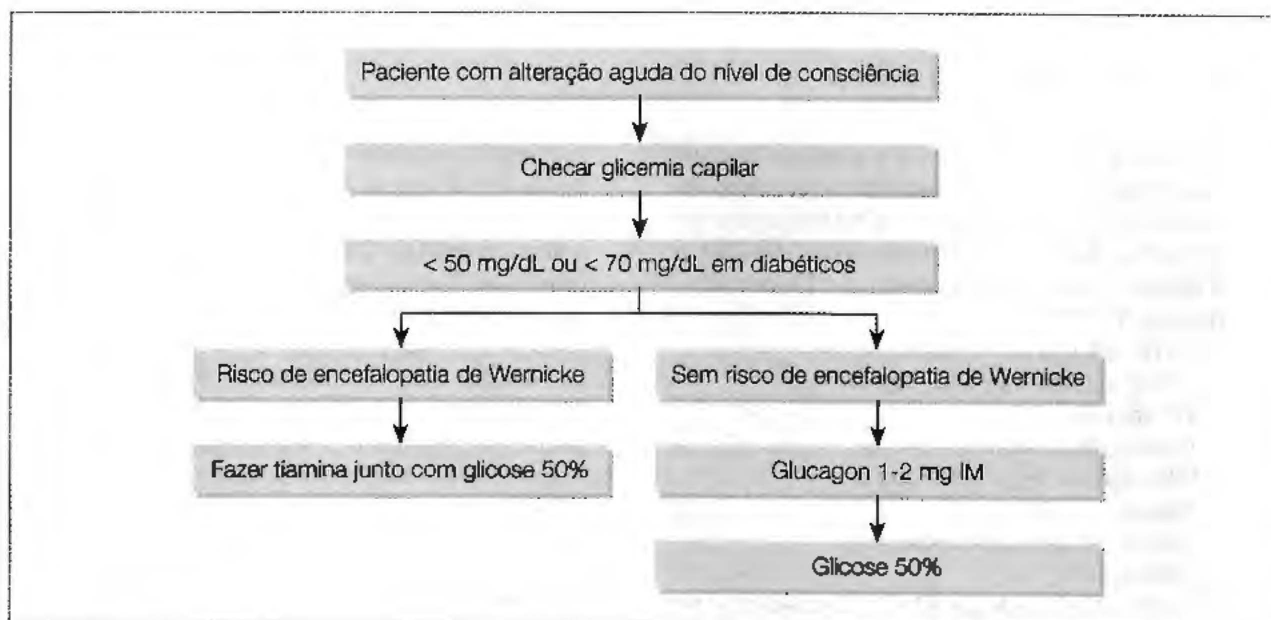


FIGURA 1 Hipoglicemias.

Pacientes com hipoglicemia e aparentemente doentes devem ser internados. Raramente são necessários recursos de UTI, exceto em rebaixamento persistente do nível de consciência.

O seguimento ambulatorial é dependente da etiologia da hipoglicemia e, quase sempre, é necessário.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Alsahli M, Gerich JE. Hypoglicemia. Endocrinol Metab Clin North Am. 2003;42:657-76.
2. Brun JF, Fedou C, Mercier J. Postprandial reactive hypoglycemia. Diabetes Metab. 2000;26:337-51.
3. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94:709.
4. Cryer PE. Hypoglycemia in diabetes. Pathophysiology, prevalence and prevention. 2nd ed. Alexandria: American Diabetes Association; 2012.
5. Hirshberg B, Livi A, Bartlett DL, Libutti SK, Alexander HR, Doppman JL, et al. Forty-eight-hour fast: the diagnostic test for insulinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:3222-6.
6. Queiroz Almeida M, Machado MC, Correa-Giannella ML, Giannella-Neto D, Albergaria Pereira MA. Endogenous hyperinsulinemic hypoglycemia: diagnostic strategies, predictive features of malignancy and long-term survival. J Endocrinol Invest. 2006;29:679-87.
7. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:1845.
8. Service FJ, O'Brien PC, Kao PC, Young WF, Jr. C-peptide suppression test: effects of gender, age, and body mass index; implications for the diagnosis of insulinoma. J Clin Endocrinol Metab. 1992;74:204-10.
9. Service FJ. Diagnostic approach to hypoglicemia. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 15 jun. 2018.
10. Service FJ. Hypoglycemic Disorders. N Engl J Med. 1995;32:1144-52.
11. Thompson GB, Service FJ, Andrews JC, Lloyd RV, Natt N, van Heerden JA, et al. Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome: an update in 10 surgically treated patients. Surgery. 2000;128:937-44; discussion 944-935.

94

Hiperglicemias

Rodrigo Antonio Brandão Neto
Rafael Kitayama Shiraiwa

Pontos importantes

- A cetoacidose diabética (CAD) e o estado hiperosmolar hiperglicêmico (EHH) são duas complicações associadas à hiperglicemia. A CAD representa de 4-9% das internações por *diabetes mellitus* (DM) e o estado hiperosmolar representa < 1% das internações por DM.
- A CAD é definida pela tríade:
  - Glicemia maior que 250 mg/dL.
  - pH arterial < 7,3.
  - Cetonemia positiva.*
- O EHH, por sua vez é definido por:
  - Glicemia > 600 mg/dL.
  - Osmolaridade > 320 mosm/kg.
  - pH arterial < 7,3.
- Na CAD temos ausência relativa de insulina e no EHH uma redução importante, mas com produção suficiente para suprimir a produção de glucagon. Desta forma, apesar de ambas as situações ocorrerem com alteração do metabolismo de carboidratos, apenas na CAD ocorre a alteração do metabolismo lipídico com a produção de corpos cetônicos e acidose.
- Infecção é o fator precipitante em 30-50% dos casos de CAD e 30-60% dos casos de EHH. Em 20-30% dos pacientes com DM tipo 1 a CAD ocorre por descontinuação da medicação, frequentemente associada a problemas psiquiátricos.
- A CAD pode ser a primeira manifestação de DM em até 20% dos casos.
- Pacientes com CAD apresentam frequentemente dor abdominal (30%), náuseas e vômitos. Esses sintomas melhoram com a hidratação.
- Ausência de febre não descarta infecção nestes pacientes, podendo inclusive ocorrer hipotermia.

* Na indisponibilidade da cetonemia, podemos inferir sua presença por cetonúria fortemente positiva.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

A cetoacidose diabética (CAD) e o estado hiperosmolar hiperglicêmico (EHH) são as duas complicações agudas relacionadas a hiperglicemias mais relevantes e serão discutidas neste capítulo. Representam de 4 a 9% das internações hospitalares em pacientes com DM, com o EHH representando < 1% das internações hospitalares em pacientes com DM, com os outros casos associados à CAD. Cerca de 4,6 a 8 episódios de CAD ocorrem a cada 1.000 pacientes diabéticos/ano, e a taxa de mortalidade da CAD é < 3%, enquanto a taxa de mortalidade no EHH varia entre 3 e 20%, sendo muito relacionado ao fator precipitante. No EHH temos uma importante hiperglicemia com desidratação e aumento da osmolaridade; já na CAD, além da alteração do metabolismo temos também alteração do metabolismo lipídico com produção de cetoácidos e consumo de bicarbonato.

A CAD é definida pela tríade:

- Glicemia maior que 250 mg/dL: embora raramente, em pacientes em jejum prolongado podem ocorrer euglicemia e até hipoglicemia.
- pH arterial < 7,3 (excluídas outras causas de acidose).
- Cetonemia positiva (na indisponibilidade da cetonemia, podemos inferir sua presença por cetonúria fortemente positiva).

O EHH, por sua vez, é definido por:

- Glicemia > 600 mg/dL.
- Osmolaridade > 320 mosm/kg.
- pH arterial < 7,3.

Os pacientes podem apresentar concomitantemente CAD e EHH. Semanticamente nos referimos a esses pacientes como CAD com hiperosmolaridade, pois o termo englobaria todas as alterações que os pacientes apresentam. Os extremos de idade (pacientes muito jovens ou muito idosos) apresentam maior risco de evolução desfavorável; outras situações com maior risco de evolução ruim incluem presença de hipotensão ou choque e os fatores relacionados aos fatores precipitantes. A Tabela 1 resume as definições e apresentações clínicas da CAD e EHH.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da CAD é mais conhecida que a da EHH. O paciente com *diabetes mellitus* devido à diminuição da própria insulina ou resistência à sua ação tem dificuldade de transportar a glicose para o meio intracelular, apresentando assim uma glicopenia intracelular. O equilíbrio dos meios acaba acontecendo, mas com um nível de glicemia muito mais elevado do que o considerado normal, estabelecendo-se assim uma nova homeostase glicêmica.

A CAD é precipitada por uma ausência absoluta ou relativa da insulina. Assim, o quadro é mais esperado em pacientes com DM do tipo 1, mas tem sido cada vez mais frequente em pacientes com DM tipo 2.

A CAD pode ser precipitada por infecção ou outros fatores estressores. Neste caso, ocorre uma resistência à ação insulínica extrema causada pelos hormônios contrarreguladores, como o hormônio do crescimento, cortisol e catecolaminas, que levam, por sua vez, ao aumento de glucagon e lipólise. A indisponibilidade da glicose para servir de substrato para produção de energia intracelular e a alteração da relação insulina/glucagon levam a um aumento na gliconeogênese (produção de glicose através de outros substratos como gorduras e proteínas) e glicogenólise (quebra de glicogênio em glicose). Desta forma, o paciente apresenta-se com glicemias progressivamente maiores, ocorrendo assim o processo de diurese osmótica levando a desidratação e aumento da osmolaridade.

A acidose se soma ao quadro quando há alteração do metabolismo dos lipídios. Isso ocorre quando a ausência relativa de insulina for absoluta ou quase absoluta, pois mesmo pequenas quantidades de insulina são capazes de suprimir toda a produção de glucagon por efeito parácrino nas ilhotas pancreáticas.

Nestas circunstâncias, há o aumento da produção de glucagon. Com o aumento do glucagon diminui a produção de uma enzima denominada malonil coenzima A, que tem a função de inibir a produção da carnitina-palmitil-transferase. Com a diminuição da malonil coenzima A ocorre o aumento da já citada carnitina-palmitil-transferase, que faz o transporte de ácidos graxos para as mitocôndrias hepáticas. Desta forma, há produção de energia usando como substrato os lípides. O problema é que esse processo produz ácido aceto-acético, ácido beta-hidróxibutírico e acetona, estabelecendo o quadro de cetoacidose. Há consumo da reserva alcalina e diminuição posterior do pH sanguíneo. Ocorre também uma grande produção de lípides e triglicérides, podendo inclusive ser desencadeadas complicações da hipertrigliceridemia como a pancreatite. São frequentes discretas elevações de amilase e lipase na CAD.

Outras alterações encontradas incluem:

- Aumento da atividade da lipase hormônio-sensível. Aumenta a conversão de triglicérides em

TABELA 1 Definições e apresentação clínica de cetoacidose diabética e estado hiperosmolar hiperglicêmico

Parâmetros	Cetoacidose leve	Cetoacidose moderada	Cetoacidose grave
Glicemia (mg/dL)	> 250	> 250	> 250
pH arterial	7,25-7,30	7,00-7,24	< 7,00
Bicarbonato sérico (mEq/L)	15-18	10-14,9	< 10
Cetonúria	Positiva	Positiva	Positiva
Cetonemia	Positiva	Positiva	Positiva
Osmolalidade efetiva (mOsm/kg)	Variável	Variável	Variável
Ânion gap	> 10	> 12	> 12
Nível de consciência	Alerta	Alerta ou sonolento	Estupor ou coma

ácido graxo e glicerol, também contribuindo para a produção de corpos cetônicos.

- Aumento da produção de prostaglandinas vasodilatadoras e vasoconstritoras pelo tecido adiposo causando hipotensão, náuseas e vômitos. A produção de prostaglandinas vasoconstritoras em circulação esplâncnica justifica o quadro de dor abdominal associado a CAD.
- Glicemias acima de 180 mg/dL ultrapassam a capacidade de reabsorção de glicose renal e ocorre glicosúria, com desidratação e perda de eletrólitos, com aumento da osmolaridade e lesão renal aguda por desidratação.
- Aumento de citocinas e fatores pró-coagulantes como o inibidor do plasminogênio tecidual (PAI1), aumentando o risco de tromboembolismo.

No EHH, ao contrário da CAD, a deficiência de insulina é apenas relativa, de forma que não ocorre uma elevação tão importante do glucagon, e assim a alteração do metabolismo lipídico não ocorre com produção de cetoácidos. Entretanto, esses pacientes se apresentam com desidratação muito maior. A diurese osmótica pela hiperglicemia leva à perda importante de eletrólitos e perda ainda maior de água livre, de forma que a osmolaridade aumenta significativamente.

Entre os fatores precipitantes da CAD e EHH se destacam os processos infecciosos, sendo responsáveis por 30-50% dos casos de CAD e 30-60% dos casos de EHH. Os focos infecciosos mais frequentes incluem pneumonia, infecção urinária, sepse de origem determinada, infecções cutâneas e gastroenterites. Em 20-30% dos pacientes com DM tipo 1 a CAD ocorre por descontinuação da medicação, frequentemente associada a problemas psiquiátricos. Cada vez mais tem aumentado a incidência de pacientes que apresentam como primeira manifestação do diabetes a cetoacidose diabética, mesmo naqueles que depois evoluem clinicamente como diabéticos do tipo 2. Assim, a CAD pode ser a primeira manifestação de DM em cerca de 20% dos pacientes. As causas cardiovasculares e cerebrovasculares, como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral, são responsáveis por cerca de até 5% das CAD, sendo causa proeminente desta descompensação em grupos etários acima dos 40 anos de idade. As causas cardio e cerebrovasculares representam entre 5 e 8% dos casos de EHH. A Tabela 3 resume os principais fatores precipitantes das emergências hiperglicêmicas.

TABELA 2 Fatores contribuintes para fisiopatologia de cetoacidose diabética e estado hiperosmolar hiperglicêmico

	↓ Insulina + ↑ hormônios contrarreguladórios
Cetoacidose	▪ Produção de ácidos graxos (lipólise) → fígado → produção de corpos cetônicos (ácido aceto-acético, cetona e beta-hidroxibutírico) ▪ Cetonemia e acidose metabólica
Estado hiperosmolar	▪ Ocorre produção de insulina diminuída, mas suficiente para inibir a produção de corpos cetônicos ▪ Frequentemente associado a condições que dificultam o acesso à água, como acidente vascular cerebral (AVC)

ACHADOS CLÍNICOS

A CAD ocorre principalmente em um subgrupo de população mais jovem com média etária entre 20-29 anos, embora possa ocorrer nos dois extremos da idade, com aparecimento por vezes abrupto. Normalmente os pacientes apresentam pródromos com duração de dias de poliúria, polidipisia, polifagia e mal-estar indefinido. O paciente apresentará, na maioria das vezes, desidratação, podendo estar hipotenso e muitas vezes taquicárdico, embora possa eventualmente estar com extremidades quentes e bem perfundido, devido ao efeito de prostaglandinas.

Os sinais e sintomas da acidose podem aparecer com taquipneia, surgindo o ritmo respiratório de Kussmaul quando o pH do paciente se encontra entre 7,0 w 7,2, sendo a cetona bastante volátil e, portanto, eliminada pela respiração, o que leva ao aparecimento do hálito cetônico que também é útil ao diagnóstico.

O paciente normalmente se encontra alerta, sendo as manifestações neurológicas e alterações do nível de consciência muito mais correlacionadas com a osmolaridade do que com a acidose e, portanto, muito mais prevalentes no doente com EHH em relação ao paciente com CAD. Menos de 20% dos pacientes com CAD apresentam alteração do nível de consciência.

O achado de febre não é frequente nos pacientes com cetoacidose, embora mesmo com sua exclusão não se pode descartar que o fator precipitante seja infeccioso. Pacientes com CAD apresentam frequen-

TABELA 3 Fatores precipitantes da descompensação

Fator	Incidência	
	CAD	EHH
Infecções	30-50%	30-60%
Má-aderência ou descontinuação do tratamento	20-30%	20-30%
Primeira descompensação diabética	15-20%	15-20%
Quadros abdominais: pancreatite, colecistite, apendicite, isquemia mesentérica		
Doenças cardiovasculares e cerebrovasculares (5% dos casos)	5%	5-8%
Tromboembolismo pulmonar		
Medicamentos: pentamidina, betabloqueadores, corticosteroides, catecolaminas		
Crise tireotóxica		

CAD: cetoacidose diabética; EHH: estado hiperosmolar hiperglicêmico.

temente dor abdominal (30%), náuseas e vômitos. Esses sintomas melhoram com a hidratação; este é um achado raro no EHH e provavelmente tem correlação com alteração de prostaglandinas na parede muscular intestinal, e tende a melhorar muito com a hidratação inicial. Deve-se salientar que o paciente pode ainda apresentar as manifestações clínicas da doença que for fator precipitante para o episódio de cetoacidose, como infecção do trato urinário e infarto agudo do miocárdio. A Tabela 4 resume as principais diferenças clínicas entre a CAD e o EHH.

EXAMES COMPLEMENTARES

O diagnóstico de CAD e EHH é baseado em critérios laboratoriais. Assim, é necessária a coleta de glicemia, gasometria, corpos cetônicos e sódio para avaliação da presença de acidose, cetonemia e aumento da osmolaridade. Outras alterações incluem leucocitose secundária ao episódio de estresse, embora valores de leucócitos > 25.000 céls./mm³ sugiram a presença de infecção. Pode ocorrer também o aumento de hematócrito e hemoglobina e a desidratação, assim como o aumento de ureia e creatinina. O potássio sérico inicialmente tenderá a estar elevado devido ao quadro de acidose, mas o potássio corporal total estará diminuído. Com o tratamento da hipocalemia, talvez seja necessário repor esse eletrólito. Fósforo e outros elementos também podem ser espoliados devido à diurese osmótica desses pacientes. Os seguintes exames complementares devem ser solicitados nas emergências hiperglicêmicas:

- Gasometria arterial inicialmente e depois venosa (repetir a cada 4 horas).
- Glicemia e posteriormente glicemia capilar (de preferência a cada 1/1 hora).
- Potássio, sódio, fósforo, cloro e outros eletrólitos (dosagem sérica de K inicialmente a cada 2 horas. Os outros, inclusive fósforo, a cada 12 horas).

TABELA 4 Diferenças entre cetoacidose diabética e estado hiperosmolar hiperglicêmico

Cetoacidose diabética	Estado hiperosmolar hiperglicêmico
Idade 20-29 anos	Idade usualmente > 50 anos
Instalação abrupta em horas	Instalação insidiosa em dias a semanas
Presença de polis	Presença de polis
Sinais de desidratação	Desidratação muito intensa
Dor abdominal e vômitos	Usualmente sem dor abdominal e vômitos
Sinais de acidose metabólica com taquipneia e respiração de Kussmaul	Sem sinais de compensação de acidose
Normalmente alerta	Geralmente há rebaixamento de nível de consciência (consciência tem importante correlação com osmolaridade)
Déficit de água de 6 L	Déficit de água de 6-9 L
K pode estar aumentado (acidose)	K usualmente normal ou diminuído
pH < 7,30	pH geralmente > 7,30

- Hemograma completo.
- Urina tipo 1.
- Cetonemia ou cetonúria: preferencialmente dosar o beta-hidroxibutirato, pois cerca de 80% da produção de corpos cetônicos é na forma de beta-hidroxibutirato, mas as fitas reagentes de urina só avaliam o ácido aceto-acético. Em situações de sepse associada, o beta-hidroxibutirato se torna 100% dos corpos cetônicos, assim as fitas reagentes de urina podem ter resultados falso-negativos para corpos cetônicos.
- Eletrocardiograma.
- Radiografia de tórax (procura de foco infeccioso associado).
- Outros exames solicitados conforme suspeita clínica.

O eletrocardiograma, além de servir para rastrear isquemia coronariana como fator precipitante do episódio de cetoacidose diabética, também permite verificar a presença de complicações da hipercalemia e outros distúrbios hidroeletrolíticos. Talvez o único paciente que prescinda da procura ativa por fator precipitante do episódio de cetoacidose seja o diabético do tipo 1, que apresenta crise correlacionada claramente com a interrupção do esquema terapêutico.

Ao avaliar pacientes com suspeita de EHH, lembre-se de que é necessário avaliar a osmolaridade, que é calculada através da seguinte fórmula:

Osmolaridade efetiva = 2 × (Na+ corrigido) + + glicemia/18 (valores > 320 mosm/kg indicam hiperosmolaridade)

Vale lembrar que a hiperglicemia pode falsear o resultado da mensuração de sódio, assim o ideal é sempre usar a fórmula do sódio corrigido para calcular a osmolaridade:

$$Na^+ \text{ corrigido} = Na^+ \text{ medido} + 1{,}6 \times \text{glicemia medida} - 100$$

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A CAD entra no diagnóstico diferencial de outras acidoses como a cetoacidose alcoólica, que não cursa com hiperglicemia, apesar de cursar com aumento de cetoácidos. O EHH entra no diagnóstico diferencial de pacientes com confusão mental ou alteração de nível de consciência; por esse motivo, verificar a glicemia é importante nesses pacientes, tanto para descartar hipoglicemia como para descartar grandes hiperglicemias associadas ao EHH.

TRATAMENTO

A CAD era uma patologia invariavelmente fatal até 1926, quando pela primeira vez se aplicou insulina regular para o seu tratamento. Hoje a mortalidade em centros de referência norte-americanos é menor que 3%, sendo grande parte dela atribuída aos fatores precipitantes como infecções e eventos cardiovasculares. Deve-se pontuar que a CAD existe quando o pH é menor que 7,30. A existência de hiperglicemia com cetose e sem acidemia (pH > 7,30) é denominada de cetose diabética. Os quadros com tal descompensação diabética podem ser revertidos em algumas horas, na maioria das vezes sem a necessidade de internação. O esteio do tratamento é a hidratação, insulinoterapia e correção de fatores precipitantes. Discutiremos a seguir o manejo da CAD e do EHH dividido por tópicos.

Hidratação

A hidratação é fundamental no manejo inicial das emergências hiperglicêmicas e, isoladamente, pode diminuir em 12% os níveis glicêmicos. A hidratação a princípio tem como alvo inicial a estabilização hemodinâmica. Iniciamos com 1.000-1.500 mL de solução de NaCl a 0,9% na primeira hora. Se o paciente permanece hipotenso, pode ser necessário repetir ainda na primeira hora (no EHH, em particular, podem ser necessários vários litros).

Na segunda fase da hidratação mantemos 250-500 mL (4 mL/kg) por hora. Em pacientes com Na < 135 mEq/L mantemos solução salina a 0,9%. Caso a natremia seja normal ou aumentada deve-se utilizar salina a 0,45%. Quando a glicemia chegar a 250-300 mg/dL a hidratação continua, mas associando glicose a 5-10% com a solução salina. A diluição pode ser feita usando-se 1 litro de solução glicosada acrescido de 20 mL de solução de NaCl 20%. A velocidade de infusão continua de 250-500 mL/hora.

Insulinoterapia

A insulinoterapia é realizada concomitantemementе com a hidratação endovenosa, exceto quando o paciente apresenta hipocalemia (com K < 3,3 mEq/L)

e hipotensão arterial, caso em que se deve aguardar a hidratação e a reposição de potássio para iniciar o uso da insulina.

Até a década de 1970 eram utilizadas grandes doses de insulina para realizar a compensação do quadro de cetoacidose diabética. Alguns trabalhos dessa década demonstram, no entanto, que o uso de doses menores de insulina foi associado à reversão do quadro com a mesma rapidez, com menor número de complicações. O trabalho de ALBERTI em 1973, por exemplo, usou insulina regular intramuscular (IM) em dose inicial de 16 unidades e depois dez unidades IM por hora, esquema associado ao alto índice de sucesso na terapêutica. Outro trabalho da mesma década comparou dois esquemas diferentes para o tratamento da cetoacidose diabética, um deles usando altas doses de insulina e outro com doses menores. Comparando-se os dois grupos verificou-se que em ambos se conseguiu a reversão do quadro de cetoacidose diabética no mesmo período de tempo, com a diferença de que o grupo que utilizou altas doses de insulina precisou de cerca de 200-250 unidades de insulina regular para a compensação do quadro, enquanto o outro grupo precisou de 40-60 unidades de insulina para a compensação do episódio. Ocorreram muito menos complicações secundárias ao tratamento no grupo quando foram utilizadas doses menores de insulina, principalmente hipoglicemia.

Em relação à insulinoterapia, recomenda-se que a insulina seja iniciada concomitante à hidratação, exceto se K < 3,3 mEq/L. Neste caso deve-se repor 25 mEq de potássio antes de iniciar a insulinoterapia (aproximadamente 1 ampola de 10 mL de solução de KCl 19,1%). Geralmente utiliza-se bomba de infusão contínua endovenosa, com dose inicial de 0,1 U/kg de insulina em *bolus* e depois inicia-se a infusão da bomba em 0,1 U/kg/hora. Outra opção é infusão contínua inicial de 0,14 U/kg/hora sem *bolus* inicial. A solução de insulina para infusão contínua pode ser preparada com 50 unidades de insulina em 250 mL de solução fisiológica; assim, 5 mL correspondem a 1 U de insulina. O ideal no preparo desta solução é que se desprezem 50 mL da solução, pois a insulina é adsorvida no plástico. Alternativamente, pode-se utilizar insulina regular IM ou subcutânea (SC), usando dose em bolo inicial de 0,4 unidades/kg, metade dessa dose inicial em *bolus* EV e metade via IM ou SC e depois mantendo dose de 0,1 unidade/kg/hora IM ou SC, observando a taxa de queda da glicemia, que deve ser mantida entre 50 a 70 mg/dL/hora.

A glicemia capilar é mensurada de 1/1 hora. Espera-se uma queda da glicemia de 50-70 mg/dL/hora. Caso a glicemia caia em níveis menores que 50 mg/dL é recomendável dobrar a taxa de infusão; se ocorrer redução maior que 70 mg/dL, recomenda-se diminuir a taxa de infusão pela metade.

A bomba de infusão pode ser desligada quando pelo menos dois dos três critérios estão presentes:

- pH > 7,3.
- Ânion gap ≤12.
- Bicarbonato ≥15.

Para desligar a bomba de infusão contínua deve-se esperar pelo menos 1 hora da ação da primeira dose de insulina regular SC, e posteriormente prosseguir com insulina SC conforme glicemia capilar a cada 4/4 horas.

Calcula-se a dose de insulina de longa duração verificando as doses de insulina nas últimas 24 horas e utilizando dois terços dessa dose total ou 0,6 U/kg de insulina NPH, outra forma de longa duração. Geralmente a insulina basal é dividida em 2/3 pela manhã e 1/3 à noite, mas diferentes autores têm diversas recomendações, nenhuma delas com validação suficiente para uma recomendação definitiva.

Reposição de potássio (K)

Em relação à reposição de K, caso os níveis de K sejam menores que 3,3 mEq/l, deve-se repor 25 mEq de potássio em 1 L de solução de NaCl 0,9% e repetir a dosagem de K. Só se inicia a insulinoterapia após níveis de K > 3,3 mEq/L.

- Pacientes com K entre 3,3-5,0 mEq/L devem repor 25 mEq de potássio a cada litro de solução de hidratação e dosar K a cada 2 ou 4 horas.
- Pacientes com K > 5 mEq/L só devem iniciar a reposição de K quando os valores forem < 5 mEq/L.

Reposição de bicarbonato

A reposição de bicarbonato de sódio não demonstrou benefício em estudos e só é indicada em pacientes com pH < 6,9 com reposição de 100 mEq EV de bicarbonato em 2 horas com coleta de gasometria após 1-2 horas (100 mL de solução de bicarbonato 8,4%). Uma metanálise de estudos sobre reposição de bicarbonato na CAD não demonstrou benefícios com essa conduta em paciente com pH

inicial entre 6,90 e 7,14, mas os trabalhos analisados incluíram poucos pacientes com pH menor que 7,0. Anteriormente, a recomendação era repor bicarbonato se o pH arterial < 7,00, mas outros estudos não demonstraram benefício e o ponto de corte para reposição hoje é de pH ≤ 6,9.

Reposição de fósforo

A reposição de fósforo só é indicada em pacientes com as seguintes condições:

- Disfunção cardíaca grave e arritmias.
- Fraqueza muscular e insuficiência respiratória.
- Rabdomiólise e anemia significativa.
- Concentração sérica < 1,0 mEq/L.

Quando indicada, a reposição é realizada com 25 mEq de fosfato de potássio, que repõe K além de fósforo, substituindo a solução de cloreto de potássio (KCl).

Por fim, e não menos importante, deve-se lembrar de sempre procurar e corrigir o fator precipitante da emergência hiperglicêmica.

COMPLICAÇÕES

A hipoglicemia é a principal complicação do tratamento da cetoacidose, por isso a necessidade de verificação da glicemia capilar de hora em hora até a correção da cetoacidose diabética. A hipocalemia e suas complicações também podem aparecer após a instituição do tratamento com insulina.

O edema cerebral é a complicação de maior frequência em crianças, apresentando correlação importante com o uso de soluções hipotônicas para hidratação do aciente. Com o uso inicial de salina fisiológica para hidratação, essa complicação se tornou rara. A razão fisiopatológica para essa complicação é pouco descrita na literatura.

O desenvolvimento da síndrome do desconforto respiratório do adulto pode ocorrer principalmente com utilização de soluções coloides para recuperação da pressão arterial do paciente.

O tromboembolismo pulmonar é uma complicação relativamente frequente em pacientes com estado hiperosmolar, mas é rara em pacientes com cetoacidose diabética.

A distensão gástrica aguda também pode ocorrer, sendo inclusive indicação para internação em ambiente de terapia intensiva. Representa complicação de neuropatia autonômica, sendo o extremo da gastroparesia diabética.

A mucormicose é uma infecção fúngica que atinge principalmente os seios da face e ocorre pela alteração do metabolismo de ferro que atinge esses pacientes, durante o episódio de cetoacidose. A alcalose metabólica paradoxal pode ainda ocorrer durante o tratamento, assim como sobrecarga de volume, principalmente nos pacientes cardiopatas, sendo importante salientar que a terapêutica adequada pode prevenir a maioria dessas complicações. A Tabela 5 resume as

principais complicações das emergências hiperglicêmicas.

INDICAÇÕES DE INTERNAÇÃO, TERAPIA INTENSIVA, ALTA HOSPITALAR E SEGUIMENTO

Todos os pacientes com CAD e EHH devem ser internados. Pacientes com cetose diabética isolada

TABELA 5 Complicações das emergências hiperglicêmicas

Complicação	Comentário
Hipoglicemia	Mais frequente, por esse motivo deve-se repor glicose quando glicemia entre 200-300 mg/dL na solução de reposição volêmica
Hipervolemia	Frequente, principalmente em pacientes com disfunção cardíaca
Hipocalemia	Por perda de potássio na diurese, repor K se potássio sérico normal ou diminuído. Pode causar arritmias
Alcalose metabólica	Principalmente em pacientes que realizaram reposição de bicarbonato
Síndrome do desconforto respiratório agudo	Ocorre principalmente em uso de soluções coloides de reposição volêmica
Tromboembolismo venoso (TEV)	A CAD e o EHH são situações pró-trombóticas, assim a profilaxia de TEV é indicada, pois com o tratamento o risco de TEV diminui
Edema cerebral	Raro, ocorre principalmente em crianças, em geral quando se utilizam soluções hipotônicas no início da reposição volêmica
Dilatação gástrica aguda	Forma extrema de neuropatia autonômica, cursa com risco de aspiração
Mucormicose	Infecção fúngica profunda, atinge principalmente órbitas

CAD: cetoacidose diabética; EHH: estado hiperosmolar hiperglicêmico.

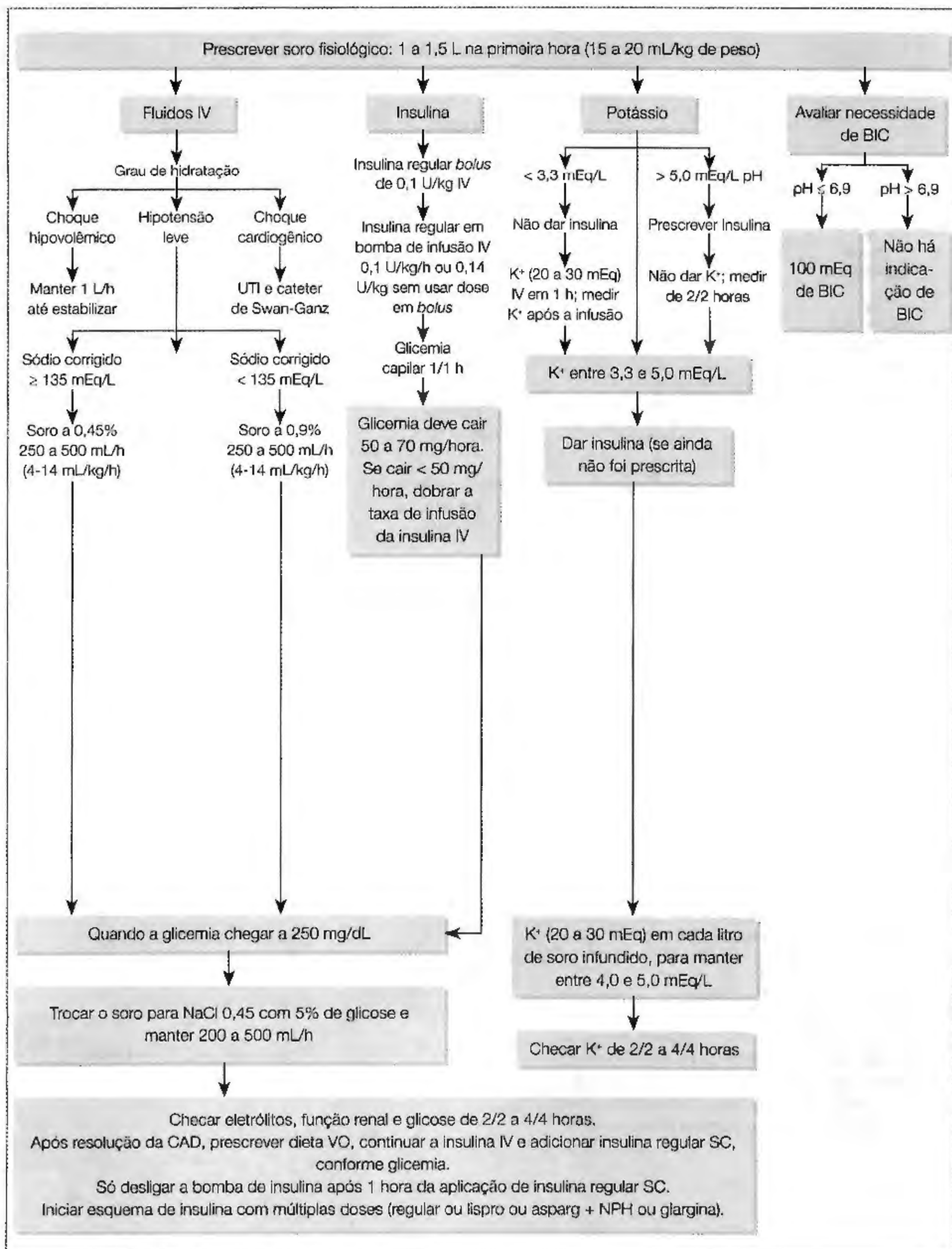
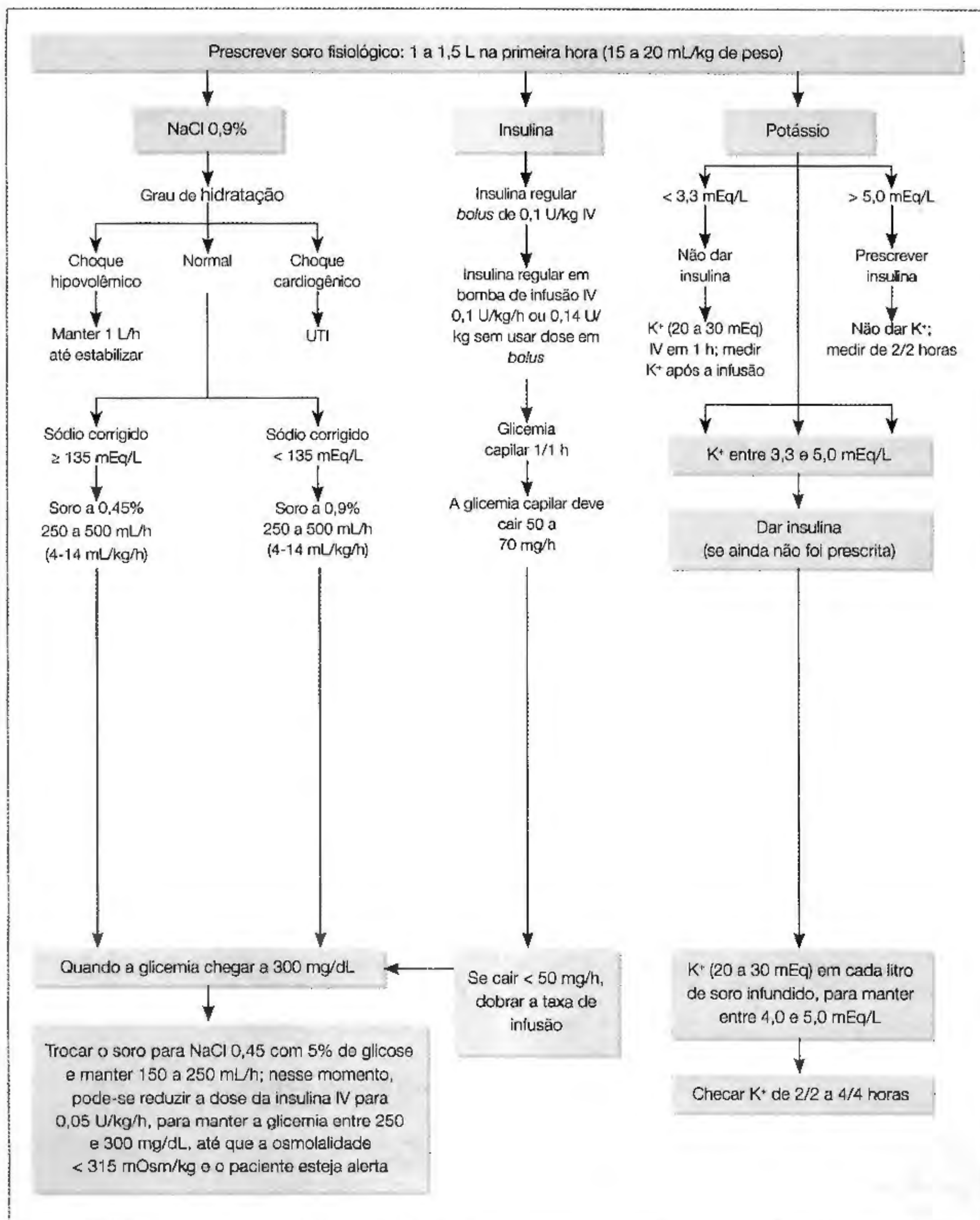


FIGURA 1 Cetoacidose diabética.
BIC: bicarbonato



Prescrever soro fisiológico: 1 a 1,5 L na primeira hora (15 a 20 mL/kg de peso)
NaCl 0,9%
Insulina
Potássio
Grau de hidratação
Choque hipovolêmico
Normal
Choque cardiogênico
Manter 1 L/h até estabilizar
UTI
Sódio corrigido ≥ 135 mEq/L
Sódio corrigido < 135 mEq/L
Soro a 0,45% 250 a 500 mL/h (4-14 mL/kg/h)
Soro a 0,9% 250 a 500 mL/h (4-14 mL/kg/h)
Insulina regular bolus de 0,1 U/kg IV
Insulina regular em bomba de infusão IV 0,1 U/kg/h ou 0,14 U/kg sem usar dose em bolus
Glicemia capilar 1/1 h
A glicemia capilar deve cair 50 a 70 mg/h
< 3,3 mEq/L
> 5,0 mEq/L
Não dar insulina
Prescrever insulina
K+ (20 a 30 mEq) IV em 1 h; medir K+ após a infusão
Não dar K+; medir de 2/2 horas
K+ entre 3,3 e 5,0 mEq/L
Dar insulina (se ainda não foi prescrita)
Quando a glicemia chegar a 300 mg/dL
Se cair < 50 mg/h, dobrar a taxa de infusão
Trocar o soro para NaCl 0,45 com 5% de glicose e manter 150 a 250 mL/h; nesse momento, pode-se reduzir a dose da insulina IV para 0,05 U/kg/h, para manter a glicemia entre 250 e 300 mg/dL, até que a osmolalidade < 315 mOsm/kg e o paciente esteja alerta
K+ (20 a 30 mEq) em cada litro de soro infundido, para manter entre 4,0 e 5,0 mEq/L
Checar K+ de 2/2 a 4/4 horas

FIGURA 2

(sem acidose) ou apenas com hiperglicemias sem cetose geralmente não necessitam de internação hospitalar. Nesses casos, pode-se dar alta hospitalar entre 12-24 horas após controle de fator precipitante e reversão da CAD e EHH.

As indicações de internação em UTI incluem as seguintes ocorrências:

- Desconforto respiratório agudo.
- Acidose com pH < 6,9.
- Choque cardiogênico.
- Edema cerebral.

Todos os pacientes precisarão posteriormente de seguimento ambulatorial para controle do diabetes.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Chua et al. Bicarbonate in diabetic ketoacidosis – a systematic review. Annals of Intensive Care. 2011;1:23.
2. Corwell B, et al. Current diagnosis and treatment of hyperglycemic emergencies. Emerg Med Clin North Am. 2014;32(2):437-52.
3. Dathariya K, Vellanki P. Treatment of diabetic ketoacidosis (DKA)/hyperglycemic hyperosmolar state (HHS): Novel advances in the management of hyperglycemic crises (UK versus USA). Curr Diab Rep. 2017;17(5):33.
4. Hirsch IB, Emmett M. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state in adults: Clinical features, evaluation and diagnosis. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 18 jun. 2018.
5. Hirsch IB, Emmett M. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state in adults: Treatment. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 18 jun. 2018.
6. Kamel KS, Halperin ML. Acid-base problems in diabetic ketoacidosis. N Engl J Med. 2015;372(6):546-54.
7. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. Diabetes Care. 2009;32:1335.
8. Klocker AA, et al. Blood β-hydroxybutyrate vs. urine acetoacetate testing for the prevention and management of ketoacidosis in type 1 diabetes: a systematic review. Diabet Med. 2013;30(7):818-24.
9. Nyenwe EA, Kitabchi AE. Evidence-based management of hyperglycemic emergencies in diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract. 2011;94:340.

95

Crise tireotóxica

Rodrigo Antonio Brandão Neto

Pontos importantes

- A crise tireotóxica é uma exacerbação súbita das manifestações clínicas do hipertireoidismo, com descompensação de múltiplos sistemas e risco de morte.
- O aparecimento da crise tireotóxica é muito mais dependente da velocidade de aumento dos hormônios tireoidianos do que de seus níveis séricos.
- A doença de Graves é a principal causa de crise tireotóxica, mas ela pode ocorrer por outras causas de hipertireoidismo.
- Infecção é o fator precipitante mais comum da crise tireotóxica.
- A apresentação clínica envolve sinais e sintomas de hipertireoidismo associado a quatro características principais: febre, taquicardia, disfunção de sistema nervoso central e sintomas gastrointestinais.
- O diagnóstico de crise tireotóxica é essencialmente clínico, mas pode ser orientado pelo uso do sistema de pontuação de Burch e Wartofsky.
- O tratamento é direcionado para redução da produção, da secreção e da ação periférica dos hormônios tireoidianos, correção de disfunções orgânicas e identificação e tratamento dos fatores precipitantes.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

O termo tireotoxicose refere-se às manifestações bioquímicas e fisiológicas de quantidade excessiva de hormônios tireoidianos, enquanto o termo hipertireoidismo significa especificamente aumento da síntese e da secreção de hormônios da tireoide. Os dois principais hormônios sintetizados e liberados pela tireoide são a tiroxina (T4) e a triiodotironina (T3). O T4 é um pró-hormônio e está presente em concentrações mais elevadas do que o T3, já o T3 é o hormônio biologicamente ativo através da interação com receptores específicos.

O hipertireoidismo é uma doença comum. No Reino Unido, a prevalência é de aproximadamente 2% em mulheres e 0,2% em homens. Nos EUA, a prevalência na população é de 1,3%, e a incidência é de 0,38-0,8 casospor 1.000 mulheres/ano. A incidência aumenta com idade e é maior em populações caucasianas e em áreas com deficiência de iodo.

A crise tireotóxica ou tempestade tireotóxica corresponde a uma situação de exacerbação súbita das manifestações clínicas do hipertireoidismo, com descompensação de múltiplos sistemas e risco de morte. É uma complicação relativamente rara, correspondendo a menos de 1 a 2% das admissões hospitalares por tireotoxicose, em virtude do diagnóstico precoce do hipertireoidismo e da melhora do tratamento pré e pós-operatório. Anteriormente estava frequentemente relacionada ao pós-operatório, atualmente ocorre como uma complicação da tireotoxicoce não tratada ou inadequadamente tratada associada a algum fator precipitante de piora, frequentemente infecções. Sua mortalidade, entretanto, permanece elevada, e se não diagnosticado e abordado adequadamente varia de 20 a 30%.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

A maioria dos pacientes que desenvolvem crise tireotóxica apresentam história prévia de hipertireoidismo, tratado ou não. A doença de Graves é a etiologia do hipertireoidismo na maioria dos casos de crise tireotóxica, mas qualquer causa de hipertireoidismo pode evoluir para tempestade tireotóxica (Tabela 1).

TABELA 1 Principais etiologias de hipertireoidismo

▪ Doença de Graves	▪ Bócio multinodular tóxico
▪ Nódulo tóxico	▪ Tireoidite
▪ Hipertireoidismo induzido por iodo	▪ Tireotoxicose exógena (iatrogênica ou factícia)
▪ *Struma ovarii* (função autônoma da tireoide associada a tumor ovariano)	▪ Mediado por TSH (tumor de pituitária ou resistência pituitária ao TSH)

TSH: hormônio tireoestimulante.

Anteriormente, as crises eram classicamente precipitadas por procedimento cirúrgico, aparecendo poucas horas após o procedimento em pacientes preparados com iodeto de potássio sem antitireoidianos. Atualmente a principal condição precipitante de crise tireotóxica são as infecções, seguidas por trauma, procedimentos cirúrgicos, toxemia gravídica, parto, irradiação da tireoide com tireoidite secundária, eventos cardiovasculares ou cerebrovasculares, aumento de oferta de iodo para a glândula, uso de radiocontrastes ionizados e amiodarona e retirada abrupta de drogas para o controle da doença. Existem relatos de caso na literatura sobre a associação entre tempestade tireoidiana e cetoacidose diabética (Tabela 2).

Os mecanismos específicos que levam à crise tireotóxica permanecem incertos. É interessante observar que a tempestade tireoidiana raramente ocorre em pacientes com concentrações séricas extremamente elevadas de hormônios tireoidianos após ingestão acidental de tiroxina exógena. Assim, apesar dos níveis de T4 e T3 serem usualmente maiores na crise tireotóxica do que na tireotoxicose não complicada, eles não permitem a diferenciação entre essas duas condições. Por essa razão, o aumento agudo na liberação de hormônios tireoidianos pela glândula não explica o mecanismo fisiopatológico da crise tireotóxica, embora liberação aguda de hormônios tireoidianos após radioiodoterapia e descontinuação de drogas antitireoidianas possam precipitar crise tireotóxica.

TABELA 2 Principais fatores precipitantes de crise tireotóxica

▪ Infecções	▪ Trauma
▪ Cirurgia	▪ Amiodarona
▪ Radioiodoterapia	▪ Acidente vascular cerebral
▪ Contraste iodado e aumento de oferta de iodo	▪ Retirada de medicações antitireoidianas
▪ Condições clínicas como cetoacidose diabética e embolia pulmonar	▪ Parto

De importância maior do que as concentrações séricas de T3 e T4 é a concentração de hormônios tireoidianos livres. A concentração de T4 livre sérico é relacionada diretamente com a capacidade de ligação com as proteínas ligadoras, como a proteína ligadora da tiroxina (*tiroxine biding globulin* ou TBG), albumina, pré-albumina e transtiretina. Assim, condições que interferem com a ligação proteica hormonal podem aumentar os níveis de hormônios tireoidianos livres. Condições agudas, como infecções, procedimentos cirúrgicos e acidose, podem diminuir a afinidade das proteínas pelos hormônios tireoidianos, aumentando sua fração livre, que é a que apresenta atividade biológica.

Uma segunda hipótese é que acidose ou liberação de mediadores inflamatórios durante o estresse metabólico, como as citocinas, poderiam agir em receptores de hormônios tireoidianos em tecidos-alvo e aumentar a ação hormonal. Outro fator complicador na patogênese da tempestade tireoidiana é que a resposta ao estímulo catecolaminérgico parece ser particularmente exagerada nestes pacientes. Os níveis de catecolaminas, apesar de não estarem aumentados em relação a outros pacientes criticamente doentes, apresentam dramática resposta terapêutica ao uso de betabloqueadores, sugerindo esae efeito.

Amiodarona

A amiodarona pode induzir a tireotoxicose por duas formas:

- Tipo 1: ocorre em pacientes com patologia tireoidiana prévia (doença de Graves ou bócio multinodular tóxico) e é causada por sobrecarga de iodo oferecida à glândula.
- Tipo 2: ocorre uma tireoidite destrutiva da glândula com liberação de hormônios tireoidianos para circulação sistêmica.

A diferenciação entre os dois tipos de tireotoxicose induzida por amiodarona é difícil. Os pacientes com tireotoxicose do tipo 1 apresentam alterações secundárias à doença tireoidiana como exoftalmia, embora pequenos bócios possam ser encontrados na tireotoxicose do tipo 2. A única

maneira fidedigna de diferenciar os dois tipos de tireotoxicose é através da cintilografia de captação da tireoide, sendo a captação normal ou aumentada no tipo 1 e baixa ou ausente no tipo 2.

ACHADOS CLÍNICOS

Os achados clínicos são de aparecimento abrupto, embora a maioria dos pacientes relatem sintomas de hipertireoidismo leve a moderado dias a semanas antes de a crise ser precipitada.

As manifestações envolvem múltiplos órgãos e sistemas, principalmente cardiovascular e sistema nervoso simpático. Os pacientes apresentam-se com síndrome de hipermetabolismo, que se manifesta por:

- Febre: quase invariavelmente presente na apresentação, com temperatura média de 39,3ºC, sendo que cerca de 90% apresentam temperatura maior do que 38,5ºC. Sudorese costuma ser profusa, e os pacientes podem apresentar disfunção renal por desidratação.
- Sintomas cardiovasculares: taquicardia sinusal e arritmias cardíacas, assim como congestão pulmonar com evolução para edema agudo de pulmão.
- Sintomas do trato gastrointestinal: náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia. Alguns pacientes apresentam icterícia, sendo este sinal de prognóstico ruim.
- Sistema nervoso central: ocorre em casos mais graves, com manifestações variadas como agitação, labilidade emocional, confusão mental e *delirium*, este último caracterizando o que é denominado de encefalopatia tireotóxica. Alguns pacientes durante a evolução podem entrar em coma. Tremores e incapacidade de permanecer parado são outros sintomas característicos.

O emergencista deve estar atento a algumas pistas diagnósticas, como febre desproporcional a um quadro infeccioso, frequência cardíaca inapropriadamente elevada e história prévia de hipertireoidismo, bócio e exoftalmo. O diagnóstico é clínico, e baseado nestas quatro manifestações principais:

1. Exacerbação dos sintomas usuais de hipertireoidismo.
2. Hiperpirexia.
3. Aumento da frequência cardíaca (FC) (usualmente superior a 140 bpm).
4. Alteração do estado mental.

Pacientes idosos podem apresentar-se com quadro de apatia, perda de peso, bócio pequeno, fibrilação atrial, eventualmente confusão, sem manifestar agitação e febre alta. Aumento da FC é um achado relativamente específico em idosos. A Tabela 3 apresenta os principais sintomas do hipertireoidismo e a Tabela 4 mostra os critérios diagnósticos de Bursch e Warkofskuy para definição de crise tireotóxica.

TABELA 3 Manifestações da tireotoxicose

Sintoma	Frequência %	Sinal	Frequência %
Nervosismo	59-99	Taquicardia (FC > 90 bpm)	68-100
Sudorese	68-91	Bócio	87-100
Hipersensibilidade ao calor	73-89	Alterações cutâneas	97
Palpitações	75-89	Tremores	66-97
Fadiga	80-88	Sopro de tireoide	77
Perda de peso	52-85	Sinais oculares	71
Queixas cardíacas	82	Fibrilação atrial	10-19
Dispneia	75-81	Esplenomegalia	10
Fraqueza	70	Ginecomastia	10
Aumento de apetite	32-65	Eritema palmar	8
Edema de membros inferiores	35		
Hiperdefecação sem alterações de características das fezes	33		
Diarreia	8-23		
Anorexia	9		
Constipação	4		
Ganho de peso	2		

FC: frequência cardíaca.

TABELA 4 Critérios diagnósticos para crise tireotóxica

Disfunção termorregulatória Temperatura	Pts	Disfunção cardiovascular Taquicardia	Pts
37,0-37,7	5	90-109	5
37,8-38,1	10	110-119	10
38,2-38,5	15	120-129	15
38,6-38,8	20	130-139	20
38,9-39,2	25	> 140	25
> 39,3	30		
Efeitos no SNC		Insuficiência cardíaca	
Ausente	0	Ausente	0
Leve (agitação)	10	Leve (edema de MMII)	5
Moderado (*delirium*, psicose, letargia)	20	Moderada (estertores em bases)	10
Grave (convulsão, coma)	30	Grave (EAP)	15
Disfunção gastrointestinal/hepática		Fibrilação atrial	
Ausente	0	Ausente	0
Moderada (dor abdominal, diarreia, vômitos)	10	Presente	10
Grave (icterícia)	20		
Fator precipitante			
Negativo			0
Positivo			10
Pontuação > 45 = crise tireotóxica; 25-44 = crise iminente; < 25 = crise improvável.			

EAP: edema agudo pulmonar; MMII: membros inferiores; Pts: pontos; SNC: sistema nervoso central.

EXAMES COMPLEMENTARES

O diagnóstico de crise tireotóxica é clínico, e os exames complementares ajudam na avaliação de complicações e diagnósticos diferenciais.

Devem ser colhidas culturas, exames de imagem e exames de bioquímica sérica. Os achados laboratoriais mais comuns consistem em TSH indetectável, T3 e T4 livre aumentados, mas não conseguem diferenciar a crise tireotóxica do hipertireoidismo compensado. Os níveis de cálcio e fosfatase alcalina podem estar aumentados (aumento de atividade osteoclástica), pode haver hiperglicemia, leucocitose (mesmo sem evidência de infecção) e ocasionalmente os pacientes com reserva adrenal inadequada podem precipitar o aparecimento de crise addisoniana e seus achados laboratoriais característicos (mais comum nos casos de doença de Graves). A Tabela 5 apresenta as indicações e alterações de exames em pacientes com suspeita de crise tireotóxica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial da crise tireotóxica deve ser feito com situações de hiperatividade adrenérgica, sepse ou hipertermia (Tabela 6). Deve-se ter um cuidado especial no diagnóstico de tireotoxicose sem os clássicos sintomas de hiperatividade, como no caso da tireotoxicose apática (Tabela 7).

TRATAMENTO

O tratamento do paciente com tempestade tireoidiana deve ser feito em ambiente de UTI e deve ser focado em quatro ações principais:

- Controle da produção de hormônios pela glândula tireoide.
- Bloqueio dos efeitos hormonais periféricos.
- Suporte clínico.
- Tratamento da causa precipitante.

Controle da produção de hormônios pela glândula tireoide

O primeiro passo para o tratamento é o bloqueio da produção e da liberação de hormônios tireoidianos. As medicações antitireoidianas bloqueiam a organificação do iodo e a produção hormonal. O propiltiouracil é considerado por boa parte dos autores como primeira escolha, devido ao fato de que, em comparação com o metimazol, apresenta a vantagem adicional de inibir a conversão perifé-

TABELA 5 Exames complementares na crise tireotóxica

Exame	Alteração e importância
Hemograma completo	Pode haver leucocitose mesmo sem infecção. Anemia megaloblástica pode ocorrer se gastrite autoimune associada
Ureia e creatinina	Avaliação de função renal
AST, ALT, bilirrubinas	Pode ocorrer aumento significativo, principalmente de bilirrubinas, que é um marcador de pior prognóstico
Glicemia	Pode ocorrer hiperglicemia em 30 a 55% dos casos
Potássio e sódio	Pode ocorrer hipocalemia por hiperatividade simpática que é associada a paralisia flácida
Cálcio	Pode estar aumentado, assim como a fosfatase alcalina devido a aumento da atividade osteoclástica
Hormônios tireoidianos	TSH indetectável e aumento de T3, T4 e T4 livre. Aumentos não são necessariamente maiores que no hipertireoidismo compensado e não diferenciam esta situação
ECG	Pode demonstrar fibrilação atrial, taquicardia sinusal e outras taquiarritmias
Albumina	Marcador de pior prognóstico
Raio X de tórax	Pode ajudar na procura de foco infeccioso
Coagulograma	Podem ocorrer alterações de coagulação, se disfunção hepática associada
Urina 1	Pode ajudar na procura de foco infeccioso
Cintilografia de tireoide	Pode ajudar a diferenciar a tireotoxicose secundária a amiodarona (tipo1: hipercaptante por excesso de iodo; tipo 2: hipocaptante associada a tireoidite). Pode sugerir a etiologia do hipertireoidismo (hipocaptação em tireotoxicose factícia e tireoidites)

ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; ECG: eletrocardiograma; TSH: hormônio tireotóxico.

TABELA 6 Diagnóstico diferencial da crise tireotóxica

■ Hipoglicemia
■ Hipóxia
■ Sepse
■ Meningites/encefalites
■ Encefalopatia hipertensiva
■ Síndrome de abstinência alcoólica
■ Síndrome de abstinência a benzodiazepínicos
■ Síndrome de abstinência a opioides
■ *Heat stroke*
■ Feocromocitoma
■ Síndrome serotoninérgica
■ Intoxicações por cocaína ou catecolaminérgicos
■ Hipertermia maligna
■ Síndrome neuroléptica maligna

rica de T4 em T3, conseguindo diminuir com maior velocidade os níveis séricos de T3. Os estudos, entretanto, não mostraram diferença entre as duas medicações. Essas medicações podem ser usadas por via oral ou via sonda nasogástrica e retal no paciente com diminuição do nível de consciência; infelizmente não existem preparações para o uso parenteral. As doses recomendadas são:

- Propiltiouracil (PTU): dose de ataque de 600 a 1.000 mg, posteriormente dose de 200-300 mg a cada 4 a 6 horas (1.200 a 1.500 mg ao dia).
- Metimazol: dose inicial de 20 mg a cada 4 a 6 horas (80 a 120 mg ao dia).

O PTU e o metimazol apresentam como principais efeitos colaterais o aparecimento de agranu-

TABELA 7 Características da tireotoxicose apática e tireotoxicose clássica

Características	Tireotoxicose clássica	Tireotoxicose apática
Idade	Pacientes jovens	> 65 anos
Fibrilação atrial	20-30%	> 75%
Alteração de peso	Perda de peso usualmente menor	Perda de peso intensa
Agitação/depressão	Pacientes usualmente agitados	Pacientes deprimidos ou apáticos
Sintomas cardíacos	Comuns, mas menos frequentes que agitação, ansiedade e outros sintomas	Frequentes, dominam o quadro clínico
Achados oculares	Comuns	Raros

(continua)

TABELA 7 Características da tireotoxicose apática e tireotoxicose clássica *(continuação)*

Características	Tireotoxicose clássica	Tireotoxicose apática
Presença de bócio	Frequente	Menos frequente, tireoide de tamanho próximo do normal
Astenia	Pode ocorrer	Frequente
Duração dos sintomas	Diagnóstico em alguns meses sem exames de rotina	Diagnóstico pode demorar anos sem exames de rotina

locitose, felizmente ocorrendo apenas em cerca de 0,3% dos casos, e hepatite medicamentosa.

Apesar de essas medicações diminuírem a formação de hormônio tireoidiano, não impedirão a secreção de hormônio tireoidiano pré-formado, o que exige outras formas de tratamento.

Para diminuir a secreção do hormônio tireoidiano pré-formado, pode-se utilizar soluções de iodo estáveis. Essas soluções apresentam vários mecanismos de ação, entre eles inibir a captura de T4 pelo fígado, inibir a conversão de T4 em T3, bloquear a liberação de hormônio pela glândula, diminuir a porcentagem livre de T4 e T3 e bloquear a ligação de T4 e T3 com receptores celulares. São opções de soluções iodadas:

- Lugol ou iodeto de potássio: dose de 4-8 gotas em período de 6-8 horas.
- Ácido iopanoico (Telepaque): é um agente de contraste e agente iodado de escolha. A dose usual para o tratamento é de 1 g a cada 8/8 horas no primeiro dia de tratamento, posteriormente usando dose de 500 mg a cada 12 horas.

É importante que os agentes iodados sejam utilizados apenas de 2-3 horas após o uso de drogas antitireoidianas, pois o excesso de iodo oferecido para a glândula pode ocasionar piora da tireotoxicose. Outro problema potencial com o uso das soluções iodadas é que pode impedir o uso de radiodoterapia como tratamento da tireotoxicose por vários meses.

O carbonato de lítio representa uma alternativa como agente para inibir a liberação hormonal, principalmente em pacientes com alergia ao iodo. A dose inicial é de 300 mg a cada 6 horas, devendo ser usado com cuidado devido a seus efeitos colaterais e ao fato de ainda não ser bem estudado. A dose deve ser ajustada para manter litemia sérica em torno de 1 mg/dL.

Bloqueio dos efeitos hormonais periféricos

O bloqueio beta-adrenérgico ajuda no controle de sudorese, ansiedade, taquicardia, arritmias, pressão arterial e tremor. O metabolismo rápido das drogas na tempestade tireoidiana obriga o uso de doses altas. O propranolol pode inibir a conversão periférica de T4 para T3, apesar de esse efeito ser lento, geralmente em uma semana. Deve-se usar a medicação com cautela em situações de insuficiência cardíaca descompensada. Devemos acrescentar que colapso cardiovascular foi descrito com uso de betabloqueadores, e por isso seu uso deve ser cuidadoso. As doses são:

- Via endovenosa: opções incluem propranolol em dose de 0,5-1,0 mg a cada 15 minutos, pode ser usado até conseguir o controle da frequência cardíaca do paciente. Alguns autores preferem o uso de esmolol devido à sua ação mais rápida, sendo usado em bomba de infusão intravenosa contínua em dose de 0,05-1,0 mg/kg/minuto. Em nosso meio encontramos disponível o metoprolol, que pode ser usado em dose de 5 mg a cada 10-15 minutos até conseguir o controle da frequência cardíaca.
- Via oral: o propranolol, que pode inibir a conversão periférica de T4 em T3, acaba sendo a medicação de primeira escolha, com dose de 40-80 mg. Alguns autores iniciam a medicação com doses de 20-40 mg a cada 6 horas. O metabolismo rápido dessas drogas na tempestade tireoidiana obriga o uso de doses altas como as descritas. Outras opções incluem metoprolol (50 a 100 mg de 12/12 horas); atenolol (50 a 100 mg de 12/12 horas). O objetivo é manter a frequência cardíaca entre 60 e 80 bpm.

Eventualmente, em pacientes com contraindicações ao uso de betabloqueadores, pode-se considerar o uso de bloqueadores dos canais de cálcio, como verapamil e diltiazem. Estas medicações são contraindicadas em pacientes com insuficiência cardíaca sistólica.

Os glicocorticoides em doses altas também diminuem a conversão periférica de T4 em T3. A medicação também pode ser útil se os pacientes

apresentam insuficiência adrenal associada. As doses são:

- Hidrocortisona: dose de 100 mg endovenosa a cada 8 horas; doses um pouco menores, como 50 mg a cada 6 horas, são provavelmente de eficácia comparável.
- Dexametasona: dose de 2-4 mg endovenosa a cada 6/6 horas.

Outras medidas descritas pela literatura para remoção de hormônios tireoidianos da circulação são diálise peritoneal, hemoperfusão com carvão ou com resinas e plasmaférese.

A colestiramina em dose de 4 g a cada 6 horas também tem sido utilizada para tratamento da tempestade tireotóxica. Sua ação ocorre no intestino delgado, ligando-se ao hormônio tireoidiano, que chega à luz do intestino via circulação êntero-hepática, formando o complexo resina-hormônio, que posteriormente é excretado. A redução nos níveis de hormônios tireoidianos é modesta com essa medicação.

Em pacientes com contraindicação ao uso de tionamidas, pode-se considerar a combinação de agentes iodados, betabloqueadores e colestiramina com sucesso. O tratamento cirúrgico para tireotoxicose posteriormente só pode ser realizado após pelo menos 7 dias do controle das manifestações da crise tireotóxica.

Medidas de suporte

Os pacientes devem ser manejados em ambiente de terapia intensiva. Eles apresentam quadro de hipermetabolismo, podendo ter desidratação significativa, necessidade de reposição volêmica agressiva, exceto em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada com congestão pulmonar. Distúrbios hidroeletrolíticos precisam ser corrigidos, assim como hipoglicemia ou hiperglicemia. Deve-se destacar:

- Hipertermia: pode ser tratada com medicações como dipirona (1 a 2 g endovenosa) ou paracetamol. O uso de salicilatos nesses pacientes deve ser evitado pela sua propriedade de deslocar os hormônios tireoidianos para forma livre, piorando a tireotoxicose. Medidas externas para diminuição de temperatura podem ser usadas, e existe relato de caso com resposta importante ao dantrolene; porém, considerando seus efeitos colaterais, essa medicação só deve ser usada em casos de exceção.
- Disfunção cardíaca: pode ser de difícil controle. O uso de betabloqueadores controla a frequência cardíaca, mas em alguns casos digitais e outros agentes inotrópicos podem ser necessários caso o paciente evolua com insuficiência cardíaca. O uso de diuréticos também deve ser criterioso, pois muitos pacientes estarão com volume plasmático diminuído.

Tratamento do fator precipitante

O tratamento do paciente não estará completo se o fator precipitante da crise não for abordado. Em alguns casos esse fator fica obscuro, portanto, culturas de sangue e urina, urina tipo 1, raio X de tórax, hemograma e eletrocardiograma (ECG) são exames de rotina nestes pacientes.

Antibioticoterapia empírica normalmente não é necessária, reservando-se para casos com evidência clínica ou laboratorial de infecção. Em casos severos, principalmente se o paciente apresenta alteração do nível de consciência, antibióticos de amplo espectro devem ser prescritos.

As Tabelas 8 e 9 abordamo manejo dos pacientes com crise tireotóxica.

TABELA 8 Medidas iniciais e objetivos no tratamento da crise tireotóxica

Passo	Intervenção	Objetivo	Efeito
Prioridade inicial (se taquicárdico e sem insuficiência cardíaca franca)	Betabloqueador EV	Bloquear efeitos periféricos do hormônio tireoidiano	Diminui FC, tremores e melhora enchimento cardíaco
Controle da produção de hormônios	PTU ou metimazol	Parar produção de hormônio tireoidiano	Diminui a produção de hormônio tireoidiano (o PTU também diminui conversão de T4 em T3)
Controle hormonal adicional	Suplementação de iodo	Inibir liberação de hormônio tireoidiano	Inibe liberação de hormônio pela tireoide (iniciar após 2 horas do uso de PTU ou metimazol)

FC: frequência cardíaca; PTU: propiltiouracil.

TABELA 9 Tratamento resumido da crise tireotóxica

Controle da tireoide ▪ Tionamidas (PTU, metimazol) ▪ Medicações iodadas (ácido iopanoico, iodeto de potássio, lugol) ▪ Carbonato de lítio
Bloqueio da conversão de T4 para T3 ▪ PTU ▪ Ácido iopanoico ▪ Propranolol ▪ Corticosteroides
Aumento de *clearance* de hormônio tireoidiano ▪ Colestiramina ▪ Hemodiálise ▪ Hemoparfusão ▪ Plasmaférese
Bloqueio dos efeitos do hormônio ▪ Betabloqueadores ▪ Corticosteroides
Medidas de suporte ▪ Antitérmicos (paracetamol) ▪ Hidratação ▪ Nutrição ▪ Oxigênio ▪ Tratamento de ICC
Tratamento do fator desencadeante

ICC: insuficiência cardíaca congestiva; PTU: propiltiouracil.

INDICAÇÕES DE INTERNAÇÃO, TERAPIA INTENSIVA E SEGUIMENTO

Todos os pacientes com critérios diagnósticos para crise tireotóxica têm indicação de internação hospitalar, idealmente em ambiente de UTI.

Os pacientes devem posteriormente ser seguidos ambulatorialmente para tratamento definitivo do hipertireoidismo.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Akamizu T, et al. Diagnostic criteria, clinical features, and incidence of thyroid storm based on nationwide surveys. Thyroid. 2012;22:661.
2. Burch HB, Wartofsky L. Life threatening thyrotoxicosis: thyroid storm. Endocrinol Metab Clin North Am. 1993;22:263.
3. Cooper DS. Antythyroid drugs. N Engl J Med. 2005;352:905-17.
4. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. Lancet. 2016;388(10047):906-18.
5. Hampton J. Thyroid gland disorder emergencies. AACN Advanced Critical Care. 2013;24(3):325-32.
6. Idrose AM. Hypothyroidism. In: Tintinalli JE (ed.). Tintinalli's emergency medicine: a comprehensive study guide. 8. ed. New York: McGraw Hill; 2016.

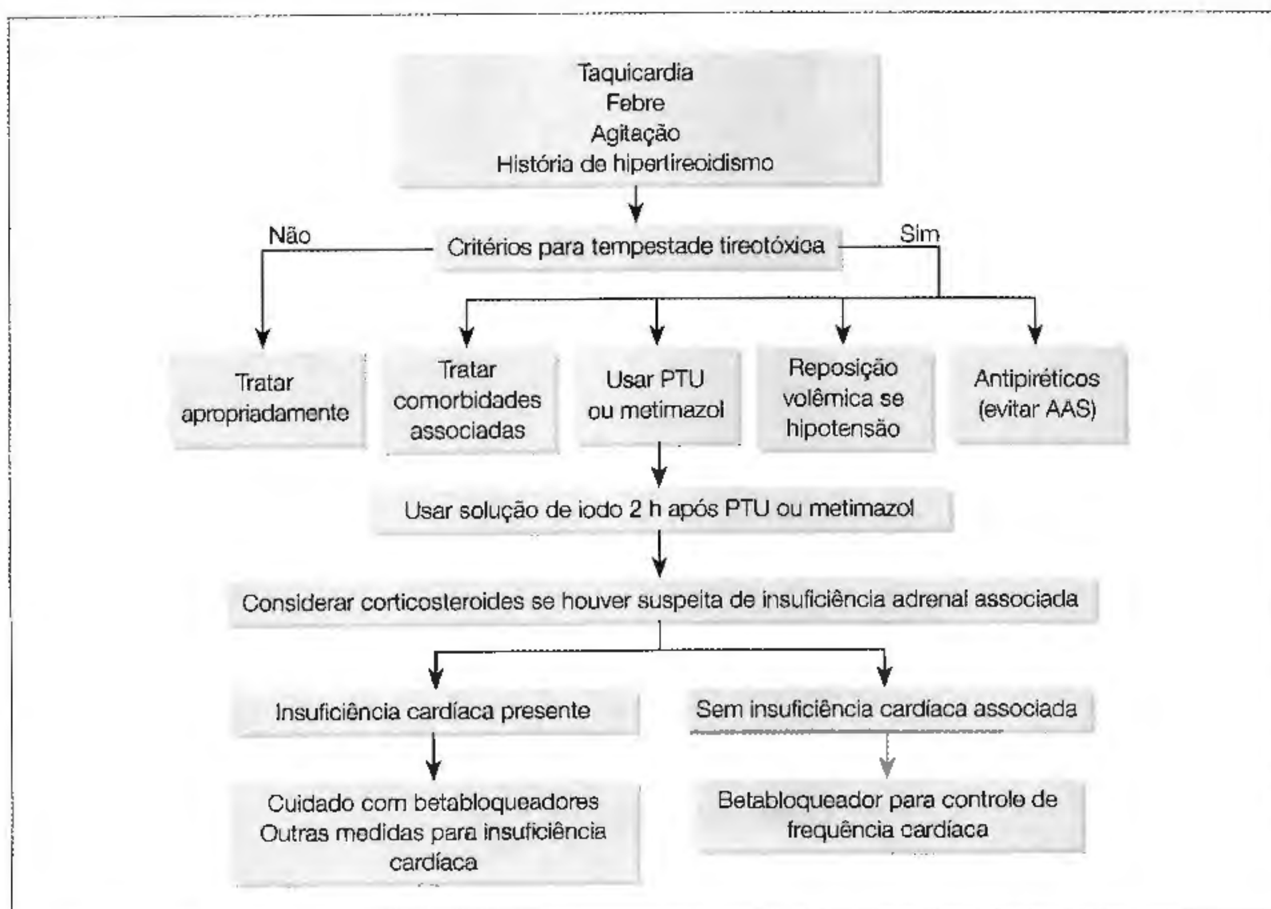


FIGURA 1 Crise tireotóxica.

7. Mills L, et al. Identifying and treating thyroid storm and myxedema coma in the emergency department. Emergency Medicine Practice. 2009;11(8).
8. Ross DS. Treatment of thyroid storm. Disponível: http://www.uptodate.com; 2018. Acesso em: 16 maio 2018.
9. Sharp CS, et al. Psychiatric emergencies for clinicians: the emergency department management of thyroid storm. J Emerg Med. 2016;51(2):155-8.
10. Sherman SC. Thyroid emergencies. In: Harwood-Nuss. Clinical practice of emergency medicine. 4. ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p. 854-63.

96

Estado mixedematoso

Rodrigo Antonio Brandão Neto

Pontos importantes

- O estado mixedematoso representa uma condição de risco de morte em pacientes com hipotireoidismo grave, de longa duração e não tratado.
- A prevalência é baixa, mas a mortalidade pode chegar a 15%.
- Três elementos são essenciais para o diagnóstico: alteração do nível de consciência, termorregulação defeituosa e fatores precipitantes.
- As causas precipitantes mais frequentes são: infecção, doença cerebral e vascular, exposição ao frio, cirurgia, trauma, queimadura e exposição a medicamentos ou drogas.
- O diagnóstico laboratorial não é essencial para o início do tratamento. A maioria dos pacientes apresenta diminuição dos níveis de T4 e T3 totais, diminuição de T4 livre e aumento de TSH.
- Um escore foi proposto em 2014 para o diagnóstico do estado mixedematoso, mas o fato de ser baseado em um estudo com apenas 21 pacientes recomenda cautela ao usar essa ferramenta.
- O tratamento de escolha é com T4 endovenoso; se não disponível, fornecer por via oral ou via sonda nasogástrica.
- Considerar sempre a associação de glicocorticoide até excluir insuficiência adrenal.
- O tratamento de suporte e a identificação e o tratamento dos fatores precipitantes são fundamentais.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

O estado mixedematoso é uma manifestação extrema de doença tireoidiana que ocorre em pacientes que apresentam hipotireoidismo severo e de longa duração. É desencadeado pelo desequilíbrio dos mecanismos de homeostase do paciente hipotireóideo por um fator precipitante.

O hipotireoidismo é uma doença comum. Nos Estados Unidos ocorre em cerca de 8% das mulheres e 2% dos homens com idade acima de 50 anos. No entanto, a prevalência de estado mixedematoso é baixa, com 0,22 caso por milhão de habitantes, o que dificulta seu reconhecimento. Oitenta por cento dos casos ocorrem em mulheres, principalmente acima dos 60 anos, sendo 90% nos meses de inverno. A mortalidade da doença era de 60 a 70%, mas, com o reconhecimento precoce, a mortalidade em séries recentes caiu para cerca de 15%.

Os pacientes apresentam quase que invariavelmente algum fator precipitante, e as infecções são o mais frequente. Esses fatores causam alterações homeostáticas e precipitam o quadro.

Apesar de o termo coma mixedematoso ser adotado para descrever a doença, a maioria dos pacientes não se apresentam comatosos.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

O estado mixedematoso ocorre quase que exclusivamente nos meses de inverno, após exposição ao frio. Outros fatores de grande importância para precipitar o quadro são as infecções, principalmente pneumonia, eventos cárdio e cerebrovasculares e o uso de certas medicações, como anestésicos e outros depressores do sistema nervoso central. Hipoglicemia e hiponatremia são consideradas consequências do hipotireoidismo e não são fatores precipitantes. A Tabela 1 apresenta os principais fatores precipitantes do estado mixedematoso.

Os achados típicos do hipotireoidismo são decorrentes do metabolismo basal diminuído, às vezes em mais de 40%. São típicos a diminuição dos níveis

TABELA 1 Fatores precipitantes do estado mixedematoso

Hipotireoidismo não tratado	Medicações:
Hipotermia	▪ Barbitúricos ▪ Analgésicos
Infecção	▪ Sedativos
Acidente vascular cerebral	▪ Betabloqueadores
Trauma	▪ Diuréticos ▪ Fenotiazinas
Cirurgias	▪ Fenitoína
Queimaduras	▪ Rifampicina
Hemorragia gastrointestinal	▪ Amiodarona ▪ Carbonato de lítio

séricos de hormônios tireoidianos, os altos níveis de colesterol, devido à diminuição do metabolismo, e depósitos de mucopolissacárides em estruturas subcutâneas, submucosas e subendoteliais.

No estado mixedematoso, a existência de um fator precipitante, muitas vezes associado à exposição a baixas temperaturas, leva à ruptura dos sistemas de homeostasia que existem durante o hipotireoidismo crônico, como alterações neurovasculares, como vasoconstrição periférica, hipertensão diastólica e diminuição do volume sanguíneo.

Nos pacientes severamente hipotireóideos, a homeostasia pode não ser mantida por conta de um fator precipitante, como perda do volume sanguíneo (em hemorragias), hipoxemia (devido à infecção respiratória ou ao uso de medicações sedativas), perda de mecanismos regulatórios do sistema nervoso central (por acidente vascular cerebral, hiponatremia ou uso de medicações).

Outros fatores podem contribuir com estados de hipoxemia, como obesidade (causando apneia obstrutiva do sono), macroglossia, edema de submucosa das vias aéreas, fraqueza da musculatura respiratória (por miopatia ocasionada pelo hipotireoidismo), pneumonia e derrames cavitários (pleural, pericárdico ou peritoneal).

Ocorrem ainda redução do ritmo de filtração glomerular e desenvolvimento de hiponatremia pela inabilidade de excreção renal de água livre e secreção excessiva de hormônio antidiurético (síndrome de secreção inapropriada de ADH).

As situações descritas precipitam piora acentuada do hipotireoidismo sem compensação clínica, levando ao quadro denominado estado mixedematoso.

ACHADOS CLÍNICOS

A maioria dos pacientes já tem história prévia de hipotireoidismo, o que facilita o diagnóstico. Achados clássicos de hipotireoidismo, como pele seca, macroglossia e principalmente reflexos tendinosos diminuídos, auxiliam o diagnóstico.

Existem três achados-chave no paciente com estado mixedematoso:

- Alteração do *status* mental: os pacientes apresentam diminuição do nível de consciência, às vezes sem resposta a qualquer estímulo. Geralmente esses pacientes já apresentam sonolência e letargia de longa data, ocasionalmente dormindo até 20 horas ao dia.
- Perda da termorregulação: os pacientes apresentam hipotermia ou ausência de febre na presença de infecção sistêmica. A temperatura pode chegar até 23°C nessas circunstâncias.
- Presença de fator precipitante: exposição ao frio, infecções e hemorragia, entre outros, são fatores precipitantes. A frequência cardíaca se torna baixa e a ausência de hipertensão diastólica é sinal de alerta para o risco de desenvolver coma mixedematoso.

Os achados de maior importância são presença de hipotermia e alteração do nível de consciência.

A principal alteração cardíaca é a diminuição da frequência cardíaca. O mixedema também pode levar a alterações do inotropismo e a diminuição da fração de ejeção. A presença de efusões pericárdicas ocorre em 3-6% dos pacientes com hipotireoidismo sintomático e com muito maior frequência no estado mixedematoso, portanto, aumento da silhueta cardíaca na radiografia de tórax e presença de complexos QRS de baixa voltagem em eletrocardiograma são achados esperados nesta patologia.

A resposta alfa-adrenérgica é aumentada nos estados de hipotireoidismo, e o número e a responsividade dos receptores beta-adrenérgicos são diminuídos. Assim, ocorre vasoconstrição periférica e hipertensão diastólica, representando um esforço adaptativo para manter a temperatura corporal. O tratamento pode levar a resposta vasodilatadora, que combinada com a diminuição da função cardíaca pode levar a hipotensão refratária ao tratamento.

Diminuição do *drive* ventilatório resulta em insuficiência respiratória do tipo 2, com hipercapnia e hipoxemia. Em apresentações extremas, fraqueza dos músculos respiratórios, apneia obstrutiva do sono e efusões pleurais são encontradas.

Em pacientes com estado mixedematoso, a biópsia muscular revela atrofia e perda de até 50%

da massa muscular. Alteração de enzimas musculares, particularmente da creatinofosfoquinase (CPK), pode atingir níveis maiores do que 500 U/L.

A motilidade do trato gastrointestinal também é prejudicada, e diminuição do esvaziamento gástrico é uma manifestação comum. Bergeron relatou 6 pacientes com dor abdominal aguda e hipotireoidismo com melhora do quadro de dor com o tratamento da doença. Hipomotilidade intestinal, atonia, pseudo-obstrução e distensão abdominal são achados encontrados devido à deposição de mucopolissacárides na parede gastrointestinal. O megacólon mixedematoso representa uma condição potencialmente grave, porém tardia na evolução.

Os pacientes apresentam alteração na regulação de sódio, alguns deles com secreção inapropriada de ADH (hormônio antidiurético). A hiponatremia normalmente é dilucional, portanto não responde ao uso de corticosteroides. A reabsorção tubular de sódio é diminuída, assim como o fluxo renal e a filtração glomerular.

As alterações mentais relacionadas ao hipotireoidismo são apatia, depressão, retardo psicomotor e alteração de memória. Em apresentações agudas e graves como no coma mixedematoso, *delirium* e psicose são mais frequentes. Hipoglicemia pode ocorrer associadamente e ser responsável parcial pelas alterações neurológicas e mentais. Os reflexos tendíneos estão diminuídos ou ausentes.

Outros sintomas típicos são alterações cutâneas, com pele pálida e úmida, com edema periorbitário e macroglossia. Alopecia e pelos esparsos e finos são sintomas relacionados com o hipotireoidismo.

Devem ser procurados sintomas relacionados com fatores precipitantes da patologia, como os sintomas de infecção.

As principais manifestações clínicas do estado mixedematoso estão na Tabela 2.

EXAMES COMPLEMENTARES

O diagnóstico é clínico e não se deve aguardar o resultado de exames complementares.

Como os fatores precipitantes estão invariavelmente presentes, a procura ativa de foco infeccioso com exames laboratoriais e de imagem (urina 1, radiografia de tórax e culturas) é essencial.

Os pacientes com frequência cursam com hiponatremia e, em menor grau, com hipoglicemia que quando presente deve levar a suspeição de insuficiência adrenal associada. O metabolismo lipídico é particularmente alterado e hiperlipidemia costuma ser significativa. Miopatia com elevação de enzimas musculares é comum.

Os níveis dos hormônios tireoidianos são invariavelmente baixos, mas não existem pontos de corte que fazem o diagnóstico de estado mixedematoso.

A Tabela 3 apresenta as principais alterações laboratoriais encontradas nestes pacientes.

TABELA 2 Manifestações clínicas do estado mixedematoso

Alterações neuropsiquiátricas: ▪ Convulsão ▪ *Delirium* ▪ Sonolência ▪ Perda de memória ▪ Retardo na fase de relaxamento do reflexo profundo (achado específico)	Alterações gastrointestinais: ▪ Redução de motilidade ▪ Distensão abdominal ▪ Íleo paralítico ▪ Fecaloma ▪ Megacólon mixedematoso (achado tardio)
Derrames cavitários: ▪ Ascite ▪ Derrame pleural ▪ Derrame pericárdico	Alterações cardiovasculares: ▪ Hipertensão diastólica (achado precoce) ▪ Hipotensão arterial (achado tardio) ▪ Bradicardia
Alteração do metabolismo: ▪ Hiperlipidemia ▪ Hipotermia ▪ Hiponatremia ▪ Atonia de bexiga	Pele e fâneros: ▪ Pele seca e fria ▪ Face mixedematosa ▪ Edema generalizado ▪ Macroglossia ▪ Ptose palpebral ▪ Edema periorbitário ▪ Alopecia
Alterações respiratórias ▪ Depressão respiratória ▪ Narcose	

TABELA 3 Exames complementares no estado mixedematoso

▪ Anemia: usualmente macrocítica, independentemente de deficiência de B12 associada
▪ Leucopenia: frequente, mas leucocitose aparece em pacientes com infecção associada
▪ Creatinofosfoquinase (CPK): aumentada
▪ Creatinina: aumentada
▪ Transaminases: aumentada
▪ Hipercapnia, hipoxemia e acidose respiratória
▪ Lípides: aumentados
▪ Glicemia: reduzida
▪ Natremia: reduzida
▪ Radiografia de tórax: pode revelar derrame pleural, aumento da área cardíaca e infiltrado pulmonar em casos de infecção
▪ Ecocardiograma: pode sugerir derrame pericárdico e disfunção cardíaca
▪ Hormônio tireoestimulante (TSH): aumentado
▪ T3 e T4 livre: reduzidos, mas valores não são significativamente diferentes de situações de hipotireoidismo compensado

DIAGNÓSTICO E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Não existem critérios diagnósticos validados e amplamente aceitos para o diagnóstico de estado mixedematoso. Um estudo de 2014 tentou criar um escore baseado em estado de consciência, hipotermia, anorexia, alteração de motilidade intestinal, alterações eletrolíticas, hipercapnia, efusões pleurais, função renal e presença de fator precipitante. Esse escore foi baseado em uma análise de 21 casos, o que torna difícil sua adoção, mas funcionou bem em uma análise de dois casos de 2017 e 2018 de nossa instituição. O critério diagnóstico é descrito na Tabela 4.

Para que o diagnóstico seja realizado é necessário que o paciente apresente alteração de *status* mental, principalmente se associado com hipotermia e fator precipitante claro.

A história prévia de hipotireoidismo está quase que invariavelmente presente, e a descontinuação do uso de levotiroxina é comum.

O diagnóstico deve ser confirmado com a dosagem dos hormônios tireoidianos, embora o tratamento possa ser iniciado antes, considerando a alta taxa de mortalidade associada.

TABELA 4 Critérios diagnósticos para estado mixedematoso

Achado	Variável	Pontuação	Achado	Variável	Pontuação
Temperatura	> 35°C	0	Alterações gastrointestinais	Anorexia/dor abdominal/constipação	5
	32-35°C	10		Diminuição da motilidade intestinal	15
	< 32°C	20		Íleo paralítico	20
Alterações de SNC	Sonolência/letargia	10	Fator precipitante	Ausente	0
	Paciente obnubilado	15		Presente	10
	Estupor	20	Alterações metabólicas	Hiponatremia	10
	Coma/convulsões	30		Hipoglicemia	10
Cardiovascular	Bradicardia – Ausente	0		Hipoxemia	10
	Bradicardia – 50-59	10		Hipercapnia	10
	Bradicardia – 40-49	20		Diminuição da filtração glomerular	10
	Alterações do ECG	10	Outras alterações	Derrame pleural	10
	Derrame pericárdico	10		Edema pulmonar	15
	Cardiomegalia	15		Hipotensão	20

Escore ≥ 60: extremamente sugestivo de estado mixedematoso.
Escore 25-59: sugestivo de estado mixedematoso.
Escore < 25: diagnóstico improvável.
Alterações em ECG incluem prolongamento de intervalo QT, complexos de baixa voltagem, bloqueios de ramo e cardíacos e alterações inespecíficas do segmento ST.

ECG: eletrocardiograma; SNC: sistema nervoso central.

TRATAMENTO

O tratamento inclui as medidas de suporte, com correção da hipotermia, dos distúrbios eletrolíticos, suporte de vias aéreas e de hemodinâmica.

A reposição de hormônio tireoidiano é a pedra fundamental do tratamento. A reposição hormonal adequada ainda é debatida pela literatura e apresenta alguns pontos de controvérsia. A reposição pode ser feita com T4, T3 ou a combinação de ambos. Um ponto de discórdia é se a reposição deve ser via intravenosa ou realizada por tubo nasogástrico no impedimento da via oral. A maior parte da literatura recomenda o uso de terapia intravenosa. As doses recomendadas são:

- Dose de ataque de T4: 200-500 μg EV ou 500 μg VO, seguidos de manutenção de 100-150 μg VO ao dia.
- O uso de T3 tem benefícios teóricos, como a ação direta no metabolismo e a diminuição da atividade da 5'-deiodinase que converte T4 em T3, mas um estudo demonstrou aumento de mortalidade com o uso de T3 em doses maiores do que a habitual e a maioria dos autores não recomenda seu uso. A dose inicial de ataque seria de 10 a 20 μg EV seguida de reposição diária com T4.
- Pode-se realizar terapia combinada com T3 e T4, com doses de 10 μg de T3 e 200-300 μg de T4 EV, mantendo 50-100 μg T4 VO ou EV e 10 μg EV de T3 a cada 8 ou 12 horas nas primeiras 48 horas de tratamento ou até o paciente recuperar o nível de consciência. Essa conduta parece ser adequada para pacientes jovens sem doença coronariana ou arritmias.

Os proponentes da terapia com T4 isoladamente argumentam que a entrega de T3 ocorre de maneira mais previsível e tolerável pela conversão periférica de T4 em T3; por outro lado, a ação das iodinases periféricas pode estar diminuída no estado mixedematoso, o que justificaria o uso do T3 nessas situações.

Alguns autores referem que após a dose inicial em *bolus* não existe necessidade de doses complementares de hormônio tireoidiano por período de uma semana. Doses semelhantes podem ser usadas via sonda nasogástrica, e o paciente deve iniciar o uso da medicação via oral assim que suas condições permitirem; tipicamente, a dose de reposição oral é de 100-170 μg ao dia.

Deve-se considerar a reposição de glicocorticoides até que seja excluída a presença de insuficiência adrenal associada, com hidrocortisona 100 mg EV 8/8 horas. Antes de iniciar a reposição de corticosteroides é prudente colher o cortisol basal; em caso de níveis iguais ou maiores do que 25 μg/dL, a presença de insuficiência adrenal é improvável.

Hiponatremia e hipoglicemia são condições associadas comuns. Caso a hiponatremia seja discreta, com sódio sérico maior do que 120 mEq/L, a simples reposição de hormônio tireoidiano constitui o tratamento apropriado. A reposição de sódio deve ser realizada com cuidado para evitar sobrecarga de volume e realizada conforme as recomendações para o tratamento da hiponatremia em outras situações.

A hipoglicemia é comum e com potencial deletério, devendo ser corrigida prontamente. A sua presença aumenta a suspeita de insuficiência adrenal associada.

A hipoventilação associada ao estado mixedematoso causa hipoxemia, retenção de CO_2 e alteração de *status* mental. A pneumonia também é uma condição associada frequente. Todos os pacientes devem realizar radiografia de tórax e gasometria arterial. A reposição de hormônios tireoidianos por si só pode melhorar o nível de consciência em 48-72 horas; entretanto, boa parte dos pacientes requer ventilação mecânica. A indicação de ventilação mecânica nesses pacientes é precoce e o uso de sedativos deve ser criteriosamente avaliado, considerando a suscetibilidade aumentada desses pacientes.

A hipotermia pode ser grave, e o aquecimento com cobertores e a manutenção de temperatura ambiente apropriada são medidas terapêuticas importantes. O uso de cobertores térmicos tende a não ser recomendado devido à vasodilatação, que pode provocar queda da pressão arterial. A terapia com hormônio tireoidiano pode isoladamente reverter a hipotermia, e o reaquecimento do paciente deve ser lento e gradativo.

O estado hipovolêmico em que se encontram esses pacientes e seus déficits eletrolíticos associados exigem o uso de soluções intravenosas para o tratamento. O uso de salina deve ser realizado para correção da hipotensão, e em alguns casos o uso de drogas vasopressoras como a dopamina se torna necessário.

O tratamento dos fatores precipitantes é de grande importância no prognóstico. A maioria dos

autores concorda com o início de terapêutica com antibioticoterapia intravenosa de amplo espectro empiricamente para todos os pacientes.

O tratamento adequado da patologia e de suas condições associadas resulta na resolução do quadro na maioria dos casos. Mesmo assim, a doença continua a apresentar prognóstico ominoso, provavelmente relacionado à incapacidade do emergencista de reconhecer e iniciar prontamente o tratamento necessário.

A Tabela 5 apresenta o tratamento de pacientes com estado mixedematoso.

INDICAÇÕES DE INTERNAÇÃO, TERAPIA INTENSIVA E SEGUIMENTO

Todos os pacientes com estado mixedematoso têm indicação de internação hospitalar em ambiente de terapia intensiva.

O seguimento ambulatorial deve ser garantido a todos os pacientes para controle do hipotireoidismo.

TABELA 5 Manejo do estado mixedematoso

Hipotermia	Aquecimento com cobertores. Evitar medidas de aquecimento periférico que podem levar a vasodilatação e hipotensão
Hipoventilação	Considerar ventilação mecânica
Hiponatremia	Salina hipertônica para manter $Na^+ > 120$ mEq/L
Hipoglicemia	Considerar insuficiência adrenal – hidrocortisona 100 mg EV 8/8 h e reposição de glicose
Hipotensão	Se hipovolemia, corrigir. Considerar drogas vasopressoras
Terapia hormonal	T4 200-500 µg inicial e 100-150 µg/dia T3 10 µg 8/8 h até paciente consciente (uso controverso)

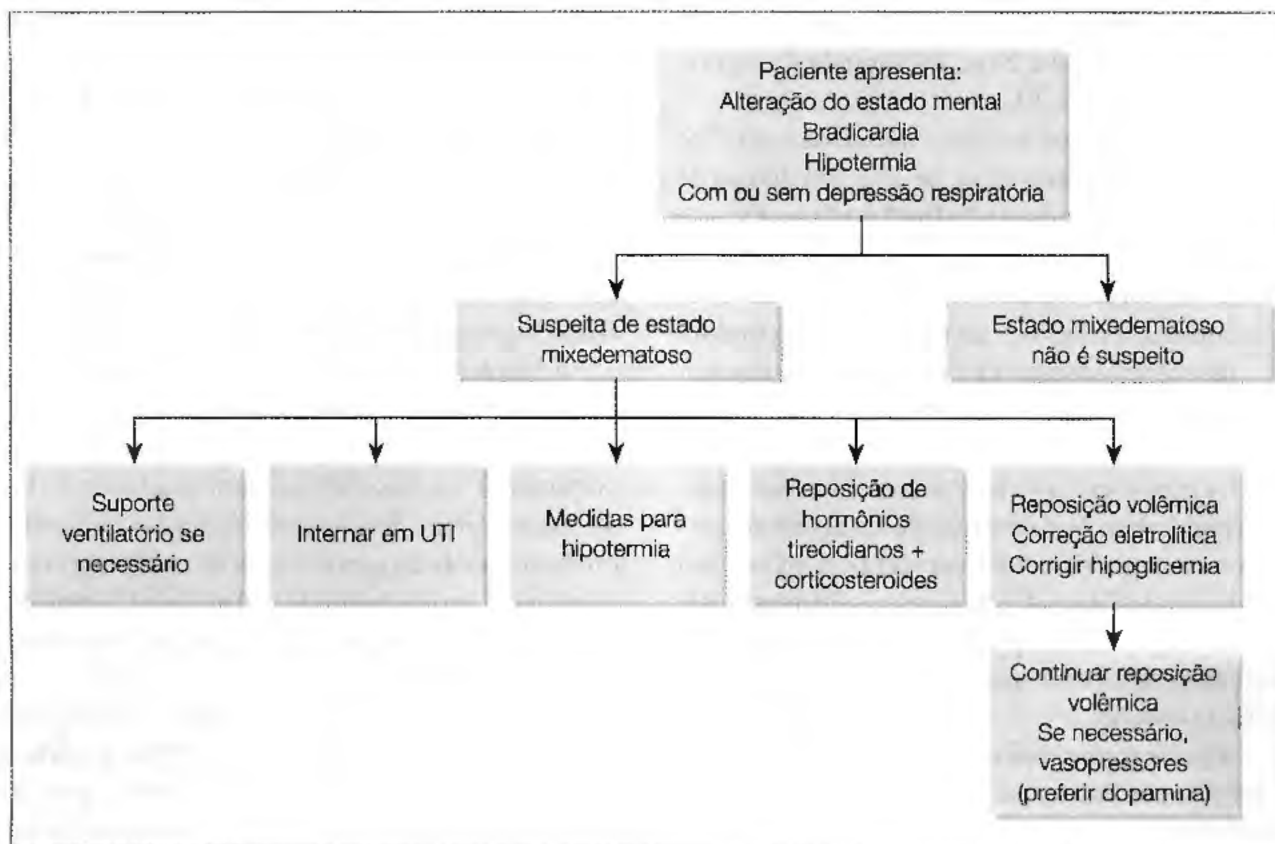


FIGURA 1 Estado mixedematoso.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Fliers E, Wiersinga WM. Myxedema coma. Rev Endoc Metab Dis. 2003;4:137-41.
2. Garber JR, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. Endocr Pract. 2012;18(6):988-1028.
3. Garber JR, et al. Clinical practice guidelines of treatment of hypothyroidism in adults of American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association. Thyroid. 2012;22:1200.
4. Idrose AM. Hypothyroidism. In: Tintinalli JE. Tintinalli emergency medicine. McGraw-Hill; 2016.
5. Jonklaas J, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism of American Thyroid Association. Thyroid. 2014;24:1670.
6. Mills L, et al. Identifying and treating thyroid storm and myxedema coma in the emergency department. Emergency Medicine Practice. 2009;11(8).
7. Ono Y, Ono S, Yasunaga H, et al. Clinical characteristics and outcomes of myxedema coma: Analysis of a national inpatient database in Japan. J Epidemiol. 2017;27:117.
8. Popeveniuc G, Chanora T, Sud A. A diagnostic scoring system for myxedema coma. Endoc Practice. 2014;20:808.
9. Ringel MD. Management of hypothyroidism and hyperthyroidism in the intensive care unit. Crit Care Clin. 2001;17:59-73.
10. Ross DS. Myxedema coma. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 4 jun. 2018.

97

Insuficiência adrenal

Rodrigo Antonio Brandão Neto
Rafael Kitayama Shiraiwa
Maria Adelaide Abelgaria Pereira

Pontos importantes

- A insuficiência adrenal (IA) pode se apresentar inicialmente como doença crítica, representando risco para a vida do paciente.
- Os sinais e sintomas são bastante inespecíficos, impondo ao médico um baixo limiar para se pensar na doença.
- As causas de IA são doenças que afetam o córtex adrenal, a hipófise ou o hipotálamo. Atualmente, a principal causa é a adrenalite autoimune.
- O uso de corticoide em pacientes graves com IA relativa está sendo estudado.
- O diagnóstico de IA pode ser feito tanto pelo cortisol sérico basal em jejum quanto pelo teste após estimulação da adrenal (teste da cortrosina).
- Na suspeita clínica, deve-se colher cortisol e prescrever glicocorticoides.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

A adrenal é responsável pela síntese de substâncias essenciais à vida humana, entre elas as catecolaminas, os andrógenos, os esteroides e os mineralocorticoides.

A insuficiência adrenal (IA) é um distúrbio caracterizado por alteração da função adrenocortical normal, causando deficiência de glicocorticoides e podendo ou não estar associada à deficiência da secreção de mineralocorticoides e de andrógenos adrenais. Pode ter apresentação inicial como doença crítica em até 50% dos casos, o que ocorre pelo fato de a apresentação inicial ser inespecífica e, muitas vezes, não reconhecida. Cerca de 60% dos pacientes procuram dois ou mais médicos antes de o diagnóstico correto ser definido.

A IA é um distúrbio relativamente raro, com incidência em países de primeiro mundo de 0,8 caso a cada 100.000 pessoas e prevalência de 4-11 casos a cada 100.000 pessoas.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

A IA pode ser causada, na forma primária, por doenças que afetam o córtex adrenal; na forma secundária, por doenças que afetam a hipófise causando deficiência de secreção do ACTH (hormônio corticotrófico adrenal); ou, na forma terciária, pelo hipotálamo com deficiência na secreção do CRH (hormônio liberador do ACTH).

A principal causa de IA primária (doença de Addison) é a adrenalite autoimune (Tabela 1). A tuberculose é outra causa importante.

A adrenalite autoimune ocasiona destruição das adrenais. Elas se tornam atróficas, com perda da maior parte das células corticais, mas com camada medular mantida intacta na maioria dos casos. Em 60% a 75% dos casos, anticorpos contra enzimas esteroidogênicas e camadas da adrenal são encontrados (anticorpos anti-21 hidroxilase, anti-17 hidroxilase e anti-P450scc).

Em 50% dos casos, a adrenalite autoimune está associada a outras doenças endócrinas imunológicas:

- Síndrome poliglandular tipo 1: IA, hipoparatireoidismo e candidíase mucocutânea.
- Síndrome poliglandular tipo 2 (síndrome de Schmidt): IA e hipotireoidismo autoimune.
- Síndrome poliglandular tipo 3 (síndrome de Carpenter): IA e diabete melito tipo 1.

Infecções podem levar à IA. As principais são: tuberculose, infecções fúngicas (paracoccidioidomicose, histoplasmose, criptococose, coccidioidomicose) e infecção por citomegalovírus.

A doença de Addison, causada por tuberculose, acontece pela disseminação hematogênica da infecção tuberculosa. Inicialmente, as adrenais parecem aumentadas, com granulomas extensos e caseificação, afetando o córtex e a medula. A consequência é uma redução do tamanho das adrenais, tornando-as normais ou diminuídas. Calcificações surgem em cerca de 50% dos casos. Raramente o tratamento da tuberculose leva à melhora da IA.

A IA pode ocorrer associada à síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids). Clinicamente, a prevalência é baixa, entretanto, quando o teste da cortrosina é realizado, cerca de 10% dos pacientes apresentam IA. As principais causas são: infecção por citomegalovírus e outras infecções oportunistas da glândula, infiltração de adrenais pelo sarcoma de Kaposi, hemorragia adrenal e uso de medicações (cetoconazol e rifampicina).

Hemorragia intra-adrenal bilateral causada por hemorragia ou trombose da veia adrenal também pode ser causa de IA. Os principais fatores predisponentes são: meningococcemia, coagulação intravascular disseminada (CIVD) e síndrome do anticorpo antifosfolípide.

Metástases de tumores para adrenais são principalmente achados de necropsia, e IA resultante dessa invasão é incomum, sendo, para isso, necessária a destruição de > 90% das duas glândulas. As principais neoplasias metastáticas para as adrenais são: pulmão, mama, linfomas e sarcomas.

Doenças da hipófise e do hipotálamo podem levar à IA. Nesses casos, não há deficiência de mineralocorticoides, sendo a apresentação clínica de menor gravidade.

A causa mais comum de IA é a suspensão abrupta do uso de corticosteroides. Usualmente, a IA pela retirada de glicocorticoide exógeno é transitória. Os pacientes com processos destrutivos de hipófise anterior e de hipotálamo podem se apresentar com múltiplas deficiências hormonais.

A Tabela 1 apresenta as principais etiologias de IA.

ACHADOS CLÍNICOS

Manifestações clínicas ocorrem apenas quando há destruição de mais de 90% do córtex das adrenais.

TABELA 1 Etiologias de insuficiência adrenal

Primárias	Secundárias e terciárias
▪ Adrenalite autoimune	▪ Uso prévio de corticoides exógenos
▪ Infecciosa (tuberculose, paracoccidioidomicose e outros fungos, citomegalovírus)	▪ Pan-hipopituitarismo
▪ Metástase tumoral (pulmão, mama, linfoma)	▪ Apoplexia hipofisária
▪ Doenças infiltrativas (amiloidose, hemocromatose)	▪ Doenças granulomatosas (sarcoidose, histiocitose)
▪ Hemorragia intra-adrenal (meningococcemia, coagulação intravascular disseminada [CIVD])	▪ Hipofisectomia
▪ Adrenoleucodistrofia	▪ Hipofisite linfocítica
▪ Hipoplasia adrenal congênita	▪ Pós-radioterapia
▪ Medicações (etomidato, cetoconazol, rifampicina, mitotano)	▪ Metástases tumorais
▪ Adrenalectomia bilateral	▪ Mutação no gene POMC
▪ Alterações na esteroidogênese (hiperplasia adrenal congênita)	▪ Tumores hipotalâmicos

Além disso, o quadro clínico será influenciado pela velocidade dessa destruição (Tabela 2).

Com a destruição gradual do córtex adrenal, os pacientes apresentam uma fase inicial de diminuição da reserva da glândula. Nessa fase, os pacientes secretam glicocorticoides ainda dentro do normal, embora situações de estresse, como cirurgia, infecções ou trauma, que exigem aumento da secreção dos glicocorticoides, possam precipitar as manifestações clínicas. Com a evolução da destruição, a secreção basal de glicocorticoide e mineralocorticoide se torna deficiente, e o quadro clínico aparece mesmo fora de situações de estresse. Na IA primária, há grande aumento dos níveis de ACTH pela falta de *feedback* negativo ao eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.

A deficiência de cortisol leva a sintomas como fadiga, fraqueza, anorexia e letargia, que ocorrem insidiosamente e, em razão de sua natureza inespecífica, podem passar despercebidos. A presença de hiperpigmentação ocorre pelo aumento secundário de ACTH e constitui o sinal mais específico na diferenciação entre IA primária e secundária, manifestando-se principalmente em superfícies expostas

TABELA 2 Alterações clínicas e laboratoriais na insuficiência adrenal

Sintomas, sinais e achados laboratoriais	Frequência (%)
Sintomas	
Fraqueza, fadiga, cansaço	99-100%
Perda de peso	97-100%
Anorexia	97-100%
Sintomas do trato gastrointestinal:	92%
▪ Náuseas	56-87%
▪ Vômitos	56-75%
▪ Constipação	33%
▪ Dor abdominal	31%
▪ Diarreia	16%
Avidez por sal	16-22%
Sensação de tontura postural	12%
Síncope	12-16%
Dores musculares ou articulares	6-13%
Sinais	
Perda de peso	100%
Hiperpigmentação	92-97%
Hipotensão PAS < 110 mmHg	88-94%
Hipotensão postural PAS < 90 mmHg	82-91%
Vitiligo	10-20%
Calcificação auricular	5%
Achados laboratoriais	
Alterações hidroeletrolíticas:	92%
▪ Hiponatremia	88%
▪ Hipercalemia	64%
▪ Hipercalcemia	6%
▪ Piora da função renal	55%
▪ Anemia	40%
▪ Eosinofilia	17%

PAS: pressão arterial sistêmica.

ao sol e de forma acentuada em áreas de pressão como dedos, joelhos e tornozelos, além de membranas mucosas, em particular mucosa oral e genital. A presença de vitiligo ou de outra doença autoimune sugere autoimune.

A anorexia rotineiramente é sintoma precoce e precede o aparecimento de manifestações do trato gastrointestinal, como náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal.

A hipotensão ocorre em cerca de 90% dos pacientes, principalmente ou acentuando-se quando em ortostase, podendo ser acompanhada de síncope. Em casos crônicos graves e em crises agudas, a hipotensão é invariavelmente presente, com possibilidade de evoluir para choque.

A deficiência de produção de andrógenos pela adrenal pode levar a uma diminuição de pelos pubianos e axilares; também podem acontecer amenorreia por perda de peso, doença crônica ou destruição autoimune dos ovários, porém, isso ocorre com mais frequência nos casos de IA secundária (deficiência associada de gonadotrofinas).

Sintomas psiquiátricos como depressão, alteração de memória, confusão mental e até psicose podem ocorrer em casos de longa data e, nesses casos, o paciente pode receber o diagnóstico equivocado de doença psiquiátrica, sendo que esses sintomas apresentam melhora com a reposição de corticoides.

Sintomas de hipoglicemia grave podem ocorrer, particularmente em crianças; a hipoglicemia costuma ser precipitada por jejum prolongado, infecção ou crise addisoniana.

Em algumas situações, os sintomas poderão ser agudos e dramáticos. Cerca de 80% dos pacientes apresentam um dos fatores precipitantes que incluem trauma, cirurgia, infecções, desidratação (diarreia ou vômitos intensos), interrupção de uso de glicocorticoide, hemorragias ou queimaduras (Tabela 3). Gastroenterites são particularmente associadas à precipitação de crise adrenal. Nessa situação dramática, o paciente costuma apresentar:

- Taquicardia, hipotensão, náuseas e vômitos, com rápida evolução para choque hipovolêmico, muitas vezes refratário à reposição de volume.
- Dor abdominal, algumas vezes mimetizando emergência cirúrgica abdominal.

Os sintomas são inespecíficos, tornando o diagnóstico difícil de ser realizado. Presença de fraqueza, astenia, perda de peso e episódios sincopais apontam para a probabilidade da doença; febre

TABELA 3 Fatores precipitantes de crise adrenal aguda

▪ Trauma	▪ Cirurgia
▪ Infecção	▪ Desidratação
▪ Interrupção do uso de glicocorticoides	▪ Hemorragia
▪ Queimadura	▪ Infarto agudo do miocárdio
▪ Ingestão de etanol	▪ Hipoglicemia

baixa pode ocorrer, porém, quando há infecção associada, pode haver temperaturas maiores. A hiperpigmentação sugere o diagnóstico, pois indica presença de IA de longa data.

INSUFICIÊNCIA ADRENAL NO PACIENTE CRÍTICO

O aumento do nível de glicocorticoides nos tecidos durante doença aguda é uma importante resposta protetora do organismo. A resposta adrenal à corticotropina exógena normalmente é conservada nos pacientes críticos, mas os níveis da globulina transportadora de corticoide diminuem rapidamente, o que faz aumentar o cortisol livre circulante. Durante doenças agudas graves, vários fatores podem influenciar a resposta normal de secreção de cortisol. Esses fatores incluem hemorragia de adrenal, uso de medicações como o etomidato e a rifampicina, metabolismo do cortisol e altos níveis de citocinas inflamatórias, que podem inibir diretamente a secreção de cortisol pela adrenal. O uso prévio de glicocorticoides pode levar à supressão do eixo, com duração de até um ano após o abandono do uso desses agentes. Algumas citocinas também podem ocasionar alteração da resposta periférica ao cortisol.

Todas essas alterações poderiam ocasionar quadro de IA funcional, em que os níveis de cortisol, apesar de aumentados em termos absolutos, são insuficientes para controlar a resposta inflamatória. Essas alterações são chamadas de "disfunção adrenal relacionada a doença crítica ou doença grave".

O quadro clínico desses pacientes é inespecífico, com uma minoria apresentando achados clássicos de crise addisoniana. Considera-se uma importante pista a instabilidade hemodinâmica, quando esta persiste apesar do tratamento adequado, especialmente com padrão de choque hiperdinâmico e de resistência vascular sistêmica diminuída.

EXAMES COMPLEMENTARES

Hiponatremia e hipercalemia representam os achados laboratoriais clássicos. A hiponatremia ocorre em cerca de 90% dos casos, e a hipercalemia em cerca de dois terços dos pacientes. A dosagem do cortisol deve ser realizada entre 8 e 9 horas da manhã. Caso o valor do cortisol basal seja menor ou igual a 5 mg/dL, o diagnóstico de IA é confirmado; já cortisol sérico basal maior que 19 mg/dL praticamente exclui o diagnóstico.

Na maioria das vezes, o cortisol sérico basal não permite fazer o diagnóstico. Nessa circunstância, recomenda-se o teste de estimulação adrenal com ACTH semissintético (cortrosina). Uma dose é aplicada (250 mg IM ou IV) e o cortisol é medido no tempo zero e nos minutos 30 e 60 (muitos autores recomendam dosar apenas 30 minutos após a infusão da cortrosina). Valores maiores ou iguais a 20 mg/dL são indicativos de função adrenal normal; valores menores, por sua vez, confirmam o diagnóstico de IA. Essa dose de cortrosina, entretanto, é suprafisiológica e pode causar estimulação exagerada do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, diminuindo a sensibilidade do teste; assim, perdem-se alguns casos de IA leve. Alguns autores recomendam realizar o teste com apenas 1 mg de cortrosina.

DIAGNÓSTICO NO PACIENTE CRÍTICO

A investigação laboratorial do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal é complicada em paciente crítico. Os níveis de cortisol esperados variam com o tipo e a gravidade da doença, tornando difícil determinar o que representa valores normais. Também a diminuição da globulina transportadora do cortisol dificulta a interpretação dos resultados dos exames desses pacientes. Mesmo se mensurados apenas os níveis de cortisol livre de forma acurada, a resistência à ação periférica dos corticoides também pode variar conforme a gravidade da doença.

Vários pontos de corte têm sido propostos para o diagnóstico de IA, mas a maioria dos estudos sugere que valores de cortisol menores que 15 mg/dL identificam melhor os pacientes com benefício de reposição de glicocorticoide; entretanto, valores maiores que 34 mg/dL tornam o diagnóstico improvável. Um consenso recente sugere ponto de corte de 20 mg/dL.

O teste da cortrosina também já foi avaliado nesses pacientes, e a literatura recomenda realizá-lo quando o valor de cortisol basal estiver entre 15 e 34 mg/dL, descartando o diagnóstico em pacientes com valores acima de 34 mg/dL e realizando a reposição empírica naqueles com valores menores que 15 mg/dL.

A interpretação dos resultados de pacientes com valores entre 15 e 34 mg/dL de cortisol basal é dependente do aumento do cortisol com o teste da cortrosina convencional. Pacientes com incremento menor que 9 mg/dL são interpretados como portadores de relativa. Ainda assim, nenhum estu-

do demostrou benefício com a avaliação sistemática do eixo no paciente grave.

Um estudo demonstrou benefício em relação ao uso de hidrocortisona em pneumonias graves, e outro mostrou que, em parada cardiorrespiratória, parece haver pior prognóstico quando usado em pacientes com disfunção adrenal. Entretanto, o uso indiscriminado do componente em pacientes com sepse sem choque parece não ter fundamento.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Fraqueza, fadiga e anorexia são sintomas muito comuns, assim, a IA é confundida com muitas outras doenças. Entretanto, a combinação desses sintomas com sintomas gastrointestinais inespecíficos, perda de peso, anorexia e hiperpigmentação devem levantar a possibilidade diagnóstica de IA. Em pacientes de pele escura, deve-se ficar mais atento, pois a hiperpigmentação pode não aparecer. Outras situações em que a hiperpigmentação pode não aparecer é quando há:

- Destruição muito rápida da adrenal, como na hemorragia adrenal.
- Doença da hipófise ou do hipotálamo.

A hiperpigmentação, além disso, pode ocorrer em outras doenças, especialmente hemocromatose, acantose nigricans, pelagra e cirrose hepática, entre outras.

TRATAMENTO

A crise adrenal aguda representa uma emergência médica com necessidade de tratamento imediato. Caso o diagnóstico não seja de certeza, idealmente deve-se colher cortisol plasmático e iniciar a reposição de glicocorticoides.

Hidrocortisona 100 mg IV deve ser prescrita inicialmente, seguida de 50 mg IV de 6/6 horas. Nos pacientes hipotensos, deve-se repor soro fisiológico agressivamente. Neles, a hipoglicemia frequentemente ocorre associada, portanto, é necessário repor glicose na solução de reposição, conforme o resultado de exames laboratoriais; caso não seja possível, deve-se usar a hidrocortisona. A metilprednisolona também é uma opção; já a dexametasona só deve ser utilizada em último caso.

Deve-se salientar a necessidade de se procurar na história, no exame físico e nos exames complementares os fatores precipitantes de crise adrenal aguda (infecções, desidratação, eventos cardiovasculares e outros que aumentam o estresse fisiológico).

Após 24 a 72 horas, a dose de reposição de glicocorticoide poderá ser diminuída, caso o paciente tenha boa evolução e o fator precipitante tiver sido tratado. Provavelmente, após suspensão da infusão de solução salina, o paciente deverá necessitar também de mineralocorticoide.

Em pacientes usuários crônicos de corticoides ou com conhecida IA, as doses de glicocorticoides devem ser aumentadas em duas a três vezes quando houver uma grave intercorrência (infecção, trauma, cirurgias).

A reposição de glicocorticoides em choque séptico foi benéfica em alguns estudos, porém o estudo CORTICUS questionou esse benefício. Assim, essa reposição só é indicada em choque séptico refratário a drogas vasoativas. A dose de reposição é de 50 mg de hidrocortisona de 6/6 horas, com reposição de 50 mg de flúor-hidrocortisona associada. Uma nova análise do CORTICUS mostrou melhora de escore de gravidade, mas sem outros benefícios.

TABELA 4 Causas de hemorragia adrenal

▪ Meningococcemia
▪ Coagulação intravascular disseminada
▪ Gestação
▪ Uso de anticoagulantes
▪ Infecções sistêmicas graves com sepse
▪ Trombose bilateral de veias adrenais
▪ Complicação de trauma ou cirurgia

Perioperatório de pacientes em uso de corticoide exógeno

Cirurgias representam estresse fisiológico, o que resulta em ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, desencadeando aumento do ACTH e da secreção de cortisol. Pacientes em uso de glicocorticoide exógeno podem não produzir ACTH e cortisol suficientes para situações de estresse, podendo evoluir para IA com hipotensão e choque.

Doses únicas de prednisona menores que 5 mg e administradas pela manhã não parecem causar nenhuma espécie de supressão no eixo. Igualmente, dose de corticoide de curta duração usada em dias alternados, ou qualquer dose de corticoide usada por menos de três semanas também não parecem causar nenhuma espécie de supressão no eixo. Porém, pacientes que usaram dose de 20 mg

ou mais de prednisona por período maior que três semanas, ou que pareçam clinicamente cushingoides ou com uso de dose de 7,5 mg ou maior por período de um mês ou mais podem apresentar supressão do eixo. A duração da supressão do eixo é discutível, mas pode ser de até um ano após a parada do uso de glicocorticoides.

Caso o paciente seja submetido a procedimento cirúrgico simples ou com anestesia local, pode-se usar apenas dose usual de reposição de glicocorticoide, com 5 mg de prednisona ou 20-25 mg de acetato de cortisona. Em procedimentos de estresse cirúrgico moderado, o recomendado é dose suplementar de hidrocortisona de 50 mg EV antes da cirurgia e 25 mg a cada 8 horas por 24-48 horas, podendo em seguida retornar à dose suplementar de glicocorticoide ou descontinuá-lo. Em casos de estresses cirúrgicos considerados maiores, a recomendação da literatura é a de reposição de hidrocortisona em dose de 100 mg EV antes da indução anestésica, mantendo-se 50 mg EV a cada 8 horas por 48-72 horas antes de descontinuar ou retornar ao esquema de reposição usual.

INDICAÇÕES DE INTERNAÇÃO, TERAPIA INTENSIVA E SEGUIMENTO

Pacientes com IA, com hipotensão e com sintomas agudos têm indicação de internação. Caso apresentem hipotensão refratária ou outras complicações, é necessária a internação em UTI.

Os pacientes com IA necessitam de reposição de glicocorticoides e, consequentemente, acompanhamento ambulatorial.

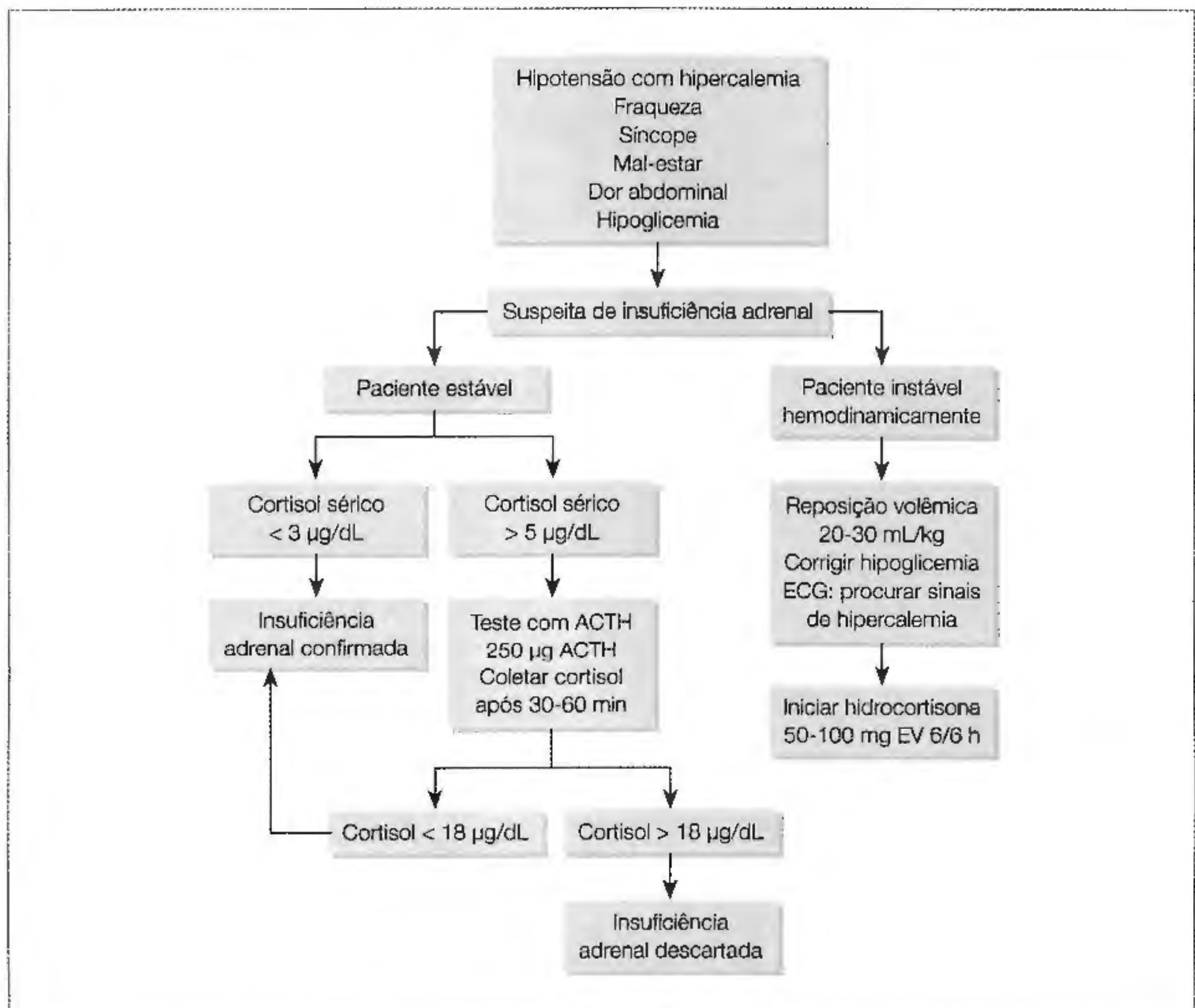


FIGURA 1 Manejo da insuficiência adrenal.
ACTH: hormônio corticotrófico adrenal; ECG: eletrocardigrama.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Arlt W, Allolio B. Adrenal Insufficiency. Lancet. 2003;361:1881-93.
2. Boonen E, et al. Reduced cortisol metabolism during critical illness. N Engl J Med. 2013;368(16):1477-88.
3. Bornstein SR. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101:364-89.
4. Brandão Neto RA, Carvalho JF. Diagnosis and classification of Addison's disease (auto-immune adrenalitis). Autoimmunity Reviews. 2014;13:408-11.
5. Charmandari E, et al. Adrenal insuffciency. Lancet. 2014;383:2152-67.
6. Cooper MS, Stewart PM. Corticoesteroid Insufficiency in acutali ill patients. N Engl J Med. 2003;348:727-34.
7. Idrose AM. Adrenal insufficiency. In: Tintinalli JE. Tintinalli emergency medicine. McGraw-Hill; 2016.
8. Marik P, et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: Consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. Crit Care Med. 2008,36(6):1937-49.
9. Nieman LK, Orth DN. Clinical manifestations of adrenal insuficciency. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 11 jun. 2018.
10. Nieman LK. Treatment of adrenal insuficiency in adults. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. 2018. Acesso em: 11 jun. 2018.
11. Puar TH, et al. Adrenal crisis: still a deadly event in the 21st century. Am J Med. 2016;129:339.e1-9.
12. Sprung CL, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. N Engl J Med. 2008;358:111.
13. Ten S, New M, Maclaren N. Addison disease. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:2909-22.

Seção XI

Emergências hematológicas e oncológicas

Distúrbios da hemostasia no departamento de emergência

Antonio Adolfo Guerra Soares Brandão

Pontos importantes

- Distúrbios em diferentes etapas da hemostasia levam a diferentes achados clínico-laboratoriais.
- A anamnese detalhada é fundamental na condução de pacientes com distúrbios de hemostasia.
- A interpretação correta do coagulograma permite identificação precoce do distúrbio de hemostasia secundária vigente.
- As principais deficiências congênitas de fator de coagulação são as hemofilias (A e B) e doença de von Willebrand; seu manejo na emergência abrange não só reposição de concentrado de fator deficiente, mas também medidas adjuvantes, além de avaliação hematológica conjunta.
- Usuários de anticoagulantes estão sujeitos a sangramentos, inclusive graves, e cada classe de medicação possui manejo particular.
- A coagulação intravascular disseminada (CIVD) é um diagnóstico sindrômico e não etiológico, e o tratamento da CIVD descompensada passa principalmente pelo tratamento da doença de base associada, além de medidas específicas na dependência do quadro clínico.

FISIOLOGIA

Divide-se, de forma didática e simplificada, a hemostasia em primária e secundária, além da etapa de fibrinólise. A hemostasia primária compreende a resposta inicial do sistema de coagulação mediante injúria vascular. Essa etapa é composta pela interação de plaquetas, fator de von Willebrand (importante para a adesão de plaquetas à parede vascular) e endotélio. Durante a formação do tampão plaquetário ocorre a hemostasia secundária, composta por uma série de reações enzimáticas, das quais participam os fatores de coagulação (inclusive fator de von Willebrand, mediante transporte do fator VIII), cujo objetivo é a formação de uma malha proteica estável de fibrina. A fibrinólise compreende a dissolução dos coágulos formados pelo sistema fibrinolítico, permitindo o reestabelecimento do fluxo vascular habitual.

QUADRO CLÍNICO

Na condução de um paciente com distúrbio de hemostasia, uma anamnese direcionada é fundamental. Além de características do sangramento atual, como local e duração, devem ser obtidos dados de histórico prévio de sangramento (se espontâneo ou mediante desafio hemostático – isto é, procedimento invasivo, incluindo extração dentária), gravidade do sangramento (evolução para anemia, necessidade de transfusão), histórico familiar, uso atual de medicamentos, comorbidades, histórico menstrual e gestacional. Essas informações auxiliam no diagnóstico pois há doenças congênitas e adquiridas da hemostasia; por exemplo, um paciente com histórico de sangramento desde a infância, e com antecedente familiar de distúrbio de coagulação, provavelmente possui um distúrbio congênito, reduzindo as hipóteses diagnósticas a serem consideradas. A busca por alterações anatômicas ou vasculares locais que justifiquem sangramento também é muito importante, pois nem sempre um paciente com sangramento ativo, mesmo que de grande monta, possui um distúrbio de hemostasia sobrejacente.

Defeitos em etapas específicas da hemostasia podem gerar sinais e sintomas diferentes (Tabela 1), assim como achados específicos em exames laboratoriais de triagem (Tabela 2). É conveniente ressaltar que há situações em que um paciente apresenta distúrbios concomitantes de hemostasia pri-

TABELA 1 Apresentação clínica dos distúrbios de hemostasia

	Hemostasia primária	Hemostasia secundária
Sítio de sangramento	Superficial (pele, mucosas)	Profundo (músculos, articulações)
Equimoses	Pequenas, superficiais	Grandes, formação de hematomas
Petéquias	Sim	Incomuns
Sangramento após procedimento ou trauma	Imediato	Tardio

mária e secundária, cursando com apresentação clínico-laboratorial sobreposta.

Os episódios de sangramento podem ser estratificados conforme a gravidade, utilizando o termo sangramento *major* nas seguintes situações: sangramento fatal, sangramento sintomático em área ou órgão crítico (intracraniano, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, intra-articular, pericárdico, intramuscular com síndrome compartimental) e/ou sangramento gerando queda de hemoglobina de 2 g/dL ou mais, ou gerando transfusão de 2 ou mais unidades de concentrado de hemácias. O sangramento clinicamente significativo é definido como um episódio que leva à admissão hospitalar, ou necessidade de tratamento local específico, ou ainda que leve à necessidade de mudança de tratamento anticoagulante. O restante será denominado sangramento *minor*.

Os distúrbios de hemostasia associados às doenças plaquetárias serão discutidos em outro capítulo.

DISTÚRBIOS DE HEMOSTASIA SECUNDÁRIA

Os distúrbios de hemostasia secundária podem apresentar-se no departamento de emergência na forma de sangramento ativo em locais característicos (Tabela 1) ou como alteração laboratorial isolada.

Os principais testes de triagem da hemostasia secundária são os tempos de protrombina (TP), trombina (TT) e tromboplastina parcial ativada (TTPa). A Figura 1 resume as etapas avaliadas pelos testes e a Tabela 3 mostra a correlação clínica com os achados laboratoriais. Toda alteração detectada em TP/TT/TTPa deve ser confirmada, preferencialmente, uma vez que esses exames podem sofrer múltiplas interferências analíticas e pré-analíticas, sendo frequente encontrar erro laboratorial. É importante realizar o "teste da mistura", ou seja, a análise após a mistura da amostra do paciente com amostra de plasma sabidamente normal (doadores de sangue), na proporção 1:1. Esse teste auxilia na diferenciação entre deficiência de fatores de coagulação, na qual a alteração é corrigida, e presença de inibidor adquirido contra fatores de coagulação.

TABELA 2 Testes de triagem para investigação de distúrbios de hemostasia

Primária	Contagem de plaquetas Tempo de sangramento*
Secundária	TP, TT, TTPa

* Teste sujeito a ampla variação analítica, não deve ser utilizado de rotina. TP: tempo de protrombina; TT: tempo de trombina; TTPa: tempo de tromboplastina parcial ativada.

DEFICIÊNCIAS CONGÊNITAS DE FATORES DE COAGULAÇÃO

Hemofilias

As hemofilias são coagulopatias hereditárias, raras (1 a cada 10 mil nascimentos), de herança ligada ao cromossomo X, caracterizadas por deficiência de fator VIII (hemofilia A – 80-85% dos casos) ou IX (hemofilia B – 15-20%). Devido ao seu padrão de herança genética, acometem principalmente pacientes do sexo masculino.

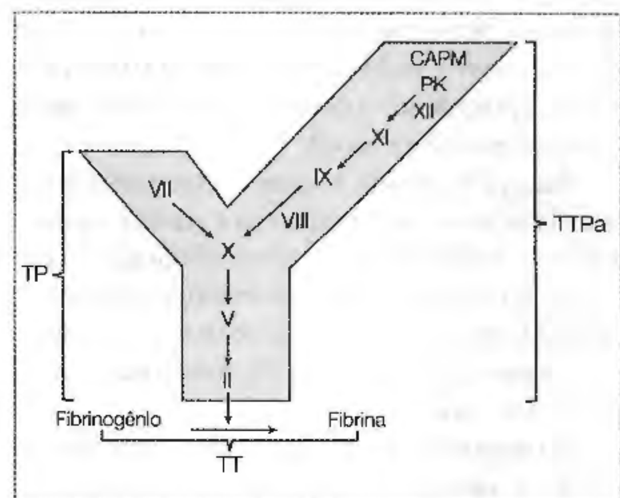


FIGURA 1 Etapas da cascata da coagulação sob a ótica dos exames de triagem.
CAPM: cininogênio de alto peso molecular; PK: pré-calicreína; TP: tempo de protrombina; TT: tempo de trombina; TTPa: tempo de tromboplastina parcial ativada. Deficiência de CAPM e PK não possui significado clínico.

TABELA 3 Alterações de TP/TTPA/TT e correlação clínica

Achado	Com correção após mistura	Sem correção após mistura
TP prolongado	Deficiência de fator VII Uso de AVK Hepatopatia crônica	Inibidor contra fator VII
TTPa prolongado	Deficiência de fator VIII, IX, XI, XII, CAPM, PK Doença de von Willebrand Uso de heparina	Inibidor contra fator VIII, IX, XI Presença de anticoagulante lúpico
TP e TTPa prolongados	Deficiência de fator II, V, X, fibrinogênio Deficiência combinada de fatores Uso de heparina + AVK AVK em alta dose CIVD	Inibidor contra fator II, V, X
TT prolongado	Deficiência de fibrinogênio CIVD Uso de heparina	Uso de dabigatran

AVK: antagonista de vitamina K; CAPM: cininogênio de alto peso molecular; CIVD: coagulação vascular disseminada; PK: pré-calicreína; TP: tempo de protrombina; TT: tempo de trombina; TTPa: tempo de tromboplastina parcial ativada.

No Brasil, em geral, os pacientes com hemofilia são acompanhados em serviços públicos de referência, com atendimento multidisciplinar e, na sua maioria, possuem amplo conhecimento de sua doença. A obtenção de informações importantes para a condução do caso, como histórico de complicações, tratamentos realizados e produtos utilizados, passa por história clínica adequada. Alguns pacientes, inclusive, levam consigo estoque de fator, que pode ser utilizado em caso de emergência.

Clinicamente, os pacientes apresentam-se com sangramentos característicos de distúrbio de hemostasia secundária, sendo os sangramentos articulares (hemartrose) os mais comuns (70-80% dos episódios hemorrágicos). É frequente a descrição de desconforto local inespecífico ou parestesias ("aura") precedendo a ocorrência do sangramento clinicamente identificável.

Tanto a hemofilia A quanto a hemofilia B são classificadas em leve, moderada e grave. Essa classificação auxilia na abordagem adequada do paciente na urgência e tem correlação clínica. A atividade do fator acometido abaixo de 1% caracteriza casos graves, entre 1-5%, moderados e, acima de 5%, leves.

O tratamento dos pacientes com hemofilia, no âmbito da emergência, utiliza reposição de concentrado do fator deficiente, além de medidas adjuvantes. O tratamento de reposição pode acarretar, em alguns pacientes, no desenvolvimento de inibidor contra fator e, caso o paciente já possua esse histórico, deverá ser manejado em serviço de referência no tratamento de portadores de hemofilia. O seguimento ambulatorial e o tratamento de profilaxia nas hemofilias fogem do escopo deste capítulo.

Manejo na emergência

Apesar de as hemofilias serem doenças raras, o paciente com hemofilia está sujeito a apresentar intercorrências hemorrágicas, inclusive graves e potencialmente fatais, gerando busca por atendimento em serviço de emergência. O tratamento precoce é fundamental para a redução de morbimortalidade e deve ser instituído na suspeita clínica, mesmo antes da realização de exames complementares, inclusive exames de imagem, especialmente no contexto de sangramento intracraniano. Além disso, recomenda-se que um paciente com hemofilia seja triado como prioridade à chegada no setor.

O tratamento dos episódios hemorrágicos baseia-se em medidas adjuvantes de controle de sangramento, como antifibrinolíticos, desmopressina (ddAVP) e cuidados locais, além de reposição do fator deficiente quando necessário. O uso de crioprecipitado ou de plasma fresco congelado é proscrito, sendo reservado apenas para situações de total indisponibilidade de concentrados de fator.

Medidas adjuvantes

Os agentes antifibrinolíticos são úteis nas situações de sangramentos mucosos (cavidade oral, epistaxe, menorragia), porém não devem ser utilizados nos episódios de sangramento urinário (por risco de nefropatia obstrutiva) ou nos sangramentos articulares e musculares (por ineficácia). As opções são o ácido

tranexâmico (15-20 mg/kg VO ou 10 mg/kg IV, de 8/8 h) e o ácido épsilon-aminocaproico (50-60 mg/kg IV a cada 4-6 h ou 25-50 mg/kg VO a cada 6-8 h).

Para os pacientes com hemofilia leve ou moderada pode ser utilizado ddAVP, principalmente em sangramentos menores, na dose de 0,3 µg/kg (SC ou IV em 20-30 minutos), com repetição em 12-24 h, por no máximo três doses (por risco de taquifilaxia). Complicações adicionais que podem ocorrer com o uso do ddAVP são trombose, retenção hídrica e hiponatremia, sendo contraindicado em pacientes com histórico de convulsões e cardiopatia.

Outras medidas, como aplicação local de gelo, repouso e elevação do membro, podem acrescentar benefício nos episódios de sangramentos articulares ou musculares. Pacientes com hematúria se beneficiam de hidratação vigorosa. O uso de medicações com ação antiagregante plaquetária é contraindicado. Medicações via IM só podem ser administradas após reposição de fator.

Reposição de fator

Os concentrados de fatores VIII e IX são disponibilizados na forma de produtos recombinantes e derivados de plasma, sendo a primeira opção a ideal, quando disponível. A dose de concentrado de fator a ser utilizada varia de acordo com o sítio de sangramento baseado na suspeita clínica, além do peso do paciente e do tipo de hemofilia. A Tabela 4 mostra a dose inicial sugerida de fator a ser reposta, e a Tabela 5 apresenta o nível de atividade de fator-alvo para o tratamento inicial de um evento hemorrágico de acordo com o sítio. A dose obtida após o cálculo de unidades de fator deve ser convertida para o número de frascos do produto disponível, arredondado para cima. O fator deve ser infundido via IV, em *bolus*. A duração do tratamento e a definição de necessidade de internação devem ser realizadas em conjunto com uma equipe de hematologia especializada. Vale ressaltar que a meia-vida do fator VIII é de 8-12 h e a do fator IX é de 18-24 h.

É importante reforçar que essa conduta não se aplica para pacientes com histórico de inibidor contra fator de coagulação. O manejo desses pacientes pode envolver agentes de *bypass* (concentrado de complexo de protrombina ativada ou fator VII ativado recombinante), sempre sob orientação de médico hematologista, em regime de internação.

DOENÇA DE VON WILLEBRAND

A doença de von Willebrand (dvW) é a coagulopatia hereditária mais prevalente (acomete cerca de 1 a cada 100 pessoas), de herança predominantemente autossômica recessiva. É caracterizada por alterações em ambas as etapas da hemostasia, pois o fator vW é importante para a adesão plaquetária ao endotélio (hemostasia primária) e para o transporte do fator VIII (hemostasia secundária).

A dvW é dividida em três tipos, de acordo com o defeito do fator de von Willebrand envolvido. O tipo 2, dividido em subtipos 2A, 2B, 2M e 2N, cursa com defeito qualitativo, e os tipos 1 (mais comum) e 3, com defeito quantitativo (parcial e total, respectivamente). O diagnóstico de dvW é difícil e por vezes pacientes desconhecem serem portadores dessa condição, portanto, a presença de sangramentos mucosos de difícil controle, aliada a TTPa prolongado, deve levantar a suspeita de dvW na emergência. Há situações clínicas associadas à ocorrência de dvW adquirida, por mecanismo imune (neoplasias e doenças autoimunes), aumento do estresse de cisalhamento (estenose aórtica), ou maior ligação de fator vW a plaquetas (neoplasias mieloproliferativas crônicas).

TABELA 4 Dose inicial de reposição de fator nas hemofilias*

	Dose inicial de fator (em UI) a ser reposta
Hemofilia A (fator VIII)	Peso (em kg) x (alvo de fator** – fator basal do paciente***)/2
Hemofilia B (fator IX)	Peso (em kg) x (alvo de fator** – fator basal do paciente***)

* Outra abordagem para sangramento grave independentemente do sítio é utilizar a dose de 50 UI/kg de fator VIII na hemofilia A e de 100-120 UI/kg de fator IX na hemofilia B.
** Para procedimentos invasivos (punção lombar, punção arterial, cirurgia de urgência, entre outros) de urgência, pode ser usado alvo de 100%. *** Caso o nível basal de fator do paciente não seja conhecido, considerar como sendo de 0%.

TABELA 5 Alvo de atividade de fator na emergência

Sítio	Hemofilia A – fator VIII (UI/dL)	Hemofilia B – fator IX (UI/dL)
Articulação	40-60	40-60
Iliopsoas	80-100	60-80
Sistema nervoso central	80-100	60-80
Pescoço e garganta	80-100	60-80
Trato gastrointestinal	80-100	60-80
Renal	50	40

No departamento de emergência, o manejo de sangramentos é bastante similar ao das hemofilias. As opções também são os antifibrinolíticos e ddAVP, conforme discutido, além de reposição de fator, com algumas particularidades. Na dvW, principalmente do tipo 1, o uso de ddAVP acarreta em bom controle hemostático, por aumento da liberação de fator de vW endotelial. Nem todos os pacientes, porém, respondem a essa medida e o histórico de resposta prévia ao ddAVP deve ser obtido com o paciente.

Os pacientes que apresentam sangramentos graves (sistema nervoso central, trato gastrointestinal, pós-trauma) devem receber reposição de concentrado de fator mesmo antes da realização de exames confirmatórios, utilizando concentrados de fator VIII derivados de plasma. Esses produtos possuem fator vW na composição, representado por unidades de cofator de ristocetina, que é parâmetro de atividade do fator vW. Não há consenso na literatura no que tange à dose de fator a ser utilizada inicialmente para o tratamento de pacientes com dvW e sangramento. Utilizando como referência *guidelines* dos Estados Unidos, a dose inicial recomendada é de 40-60 UI/kg para sangramentos graves. Nos episódios de sangramentos menores, a reposição de fator é indicada para pacientes que não respondam a ddAVP ou nos portadores do tipo 3, na dose inicial de 30-60 UI/kg. A Figura 2 resume as recomendações de tratamento para pacientes com dvW.

A duração da reposição e a necessidade de permanência no ambiente hospitalar deve ser discutida em conjunto com a equipe de hematologia. Na ausência de resposta ou em pacientes com dvW tipo 3, a transfusão de plaquetas é uma alternativa, já que 10-15% do fator vW do organismo é armazenado nas plaquetas. O uso de crioprecipitado e plasma fresco congelado (PFC), da mesma forma que nas hemofilias, é proscrito, sendo adotado apenas em situação de total indisponibilidade de concentrado de fator.

DISTÚRBIOS ADQUIRIDOS DE FATORES DE COAGULAÇÃO

Complicações hemorrágicas devido ao uso de anticoagulantes

Pacientes em tratamento com uso de anticoagulantes, pelas mais diversas indicações, estão sujeitos a sangramentos, desde leves até fatais. A avaliação inicial, na urgência, de um paciente com sangramento e em uso de anticoagulante, deve envolver obtenção de dados sobre a medicação em uso (nome, dose, horário da última administração), comorbidades (disfunção renal e hepática, especialmente) e sangramento ativo (presença, local, gravidade), além de exames iniciais (Tabela 6).

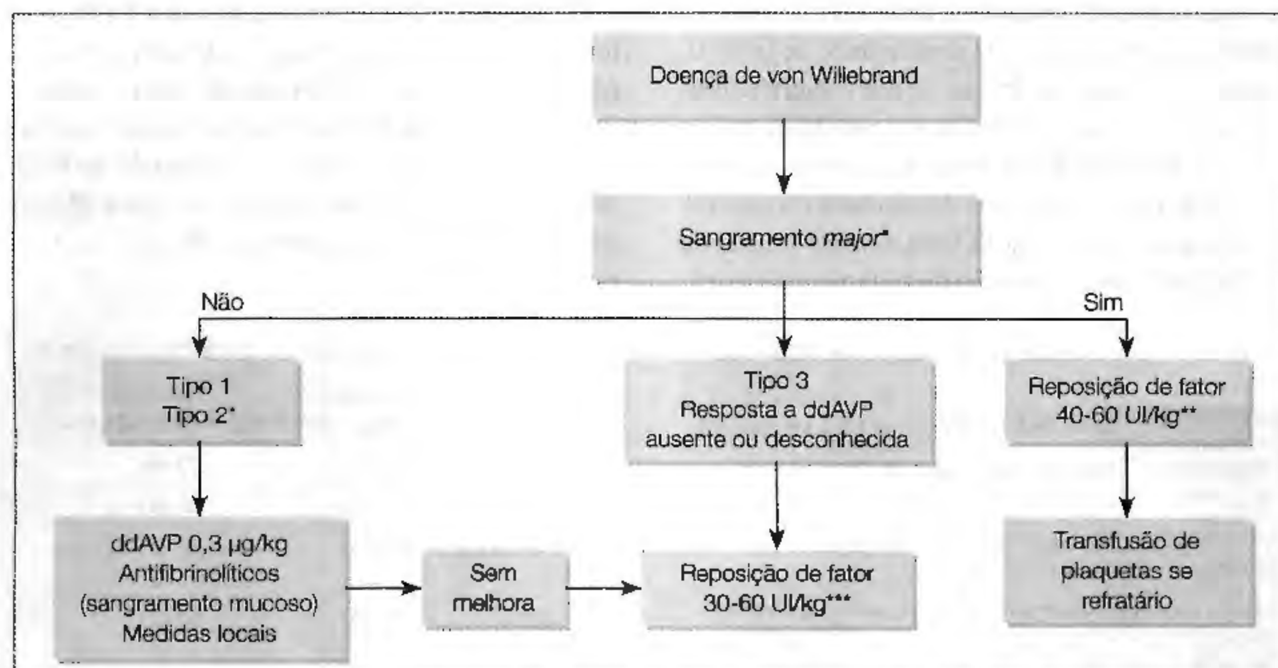


FIGURA 2 Manejo proposto de pacientes com doença de von Willebrand no departamento de emergência.
* Sangramento em sistema nervoso central, trato gastrointestinal, pós-trauma. ** ddAVP deve ser evitado em pacientes com dvW tipo 2B. *** Unidades de cofator de ristocetina. Adaptada de Nichols WL, et al.

TABELA 6 Avaliação laboratorial inicial de pacientes com sangramento e em uso de anticoagulantes

Hemograma completo
TP/TT/TTPa
Fibrinogênio
Creatinina
Teste específico para avaliar a atividade da droga (se disponível)*

* Atividade antifator X ativado (anti-Xa) para heparina de baixo peso molecular e inibidores diretos de Xa (rivaroxabana, apixabana, edoxabana); dabigatran: tempo de trombina diluído, tempo de coagulação com ecarina. TP: tempo de protrombina; TT: tempo de trombina; TTPa: tempo de tromboplastina parcial ativada.

Em linhas gerais, o manejo de sangramentos associados a anticoagulantes envolve: suspensão imediata da medicação, suporte (reposição volêmica, suporte transfusional se necessário), medidas hemostáticas locais (agentes tópicos, como antifibrinolíticos, ou abordagem cirúrgica), investigação de sítio de sangramento e prescrição de antídoto, se necessário.

O manejo específico de cada classe de anticoagulante será discutido a seguir.

Antagonistas de vitamina K (AVKs)

Os AVKs, cujo principal representante é a varfarina, são a classe de medicação mais antiga e utilizada para o tratamento anticoagulante. Sua ação é mediada pelo bloqueio da enzima vitamina K óxido-redutase, levando à redução da atividade coagulante dos fatores II, VII, IX, X, cuja resultante é avaliada laboratorialmente pelo prolongamento do TP, mais especificamente pelo INR. O alvo do INR, na maioria das situações, é entre 2,0-3,0, estando valores acima de 5,0 associados a maior risco de sangramento. Algumas situações clínicas estão associadas com a ocorrência de INR supraterapêutico, como infecções, descompensação cardíaca ou hepática, diarreia e interações medicamentosas, além de má aderência ou ingesta intencional.

Na urgência, a conduta deve ser baseada no valor de INR do paciente e na presença de sangramentos. Pacientes com INR entre 3,0-5,0 e que não apresentam sangramentos ativos podem ser manejados com omissão de dose por 24-48 horas ou com reavaliação precoce de INR, em regime ambulatorial. Já os pacientes com INR acima de 5,0, em especial acima de 10, podem receber vitamina K1 1-2,5 mg VO, que é também a conduta sugerida para pacientes com sangramentos menores. Nesses casos, recomenda-se reavaliar o INR dentro de 24-48 horas. O ajuste da dose em uso deve ser realizado em regime ambulatorial, com a recomendação de redução da dose em 10-20% (tendo como base de cálculo a dose total semanal em uso pelo paciente).

Os episódios de sangramento em pacientes usuários de AVKs, com INR > 1,5, devem ser estratificados em sangramento *major* ou sangramento clinicamente relevante. O primeiro grupo é manejado de forma mais agressiva, sendo indicada, além de suspensão do AVK e medidas gerais de controle de sangramento, a reversão da anticoagulação com vitamina K1 10 mg IV e transfusão de concentrado de complexo de protrombina de 4 fatores (CCP-4). A dose varia de 25 UI/kg, para pacientes com INR abaixo de 4,0, até 50 UI/kg, nos casos com INR acima de 6,0. Na indisponibilidade de CCP-4, recomenda-se o uso de PFC na dose de 15-20 mL/kg. O INR deve ser reavaliado em 30-60 minutos. Esses pacientes devem ser manejados em ambiente de UTI e com seguimento conjunto de hematologia. A presença de sangramento clinicamente significante e INR > 1,5 pode ser tratada com reposição de vitamina K1 1-2,5 mg VO, ou IV para casos com INR mais elevado (> 5,0, especialmente > 10), com reavaliação em 24 horas. A via subcutânea não deve ser utilizada para reposição de vitamina K.

A reversão do efeito de AVKs para procedimentos de emergência segue o mesmo racional usado para o manejo de pacientes com sangramento *major*. Caso o procedimento possa ser realizado dentro de 24 horas, a reversão deve ser feita com vitamina K em detrimento de hemocomponentes.

A Figura 3 resume o manejo de pacientes em uso de AVK no departamento de emergência.

Heparina de baixo peso molecular (HBPM)

As HBPMs (dalteparina, enoxaparina, nadroparina, tinzaparina) exercem sua ação anticoagulante via aumento da atividade da antitrombina, uma proteína do sistema anticoagulante fisiológico, o que acarreta inativação do fator X ativado. São administradas mais comumente por via subcutânea, com meia-vida de 3-7 horas, e excretadas pelos rins, portanto, pacientes com extremos de peso, idosos e/ou com disfunção renal (*clearance* de creatinina abaixo de 30 mL/min) estão mais sujeitos a complicações hemorrágicas. O uso ambulatorial dessa classe de anticoagulantes é comum, em especial na população oncológica, na qual é a primeira escolha

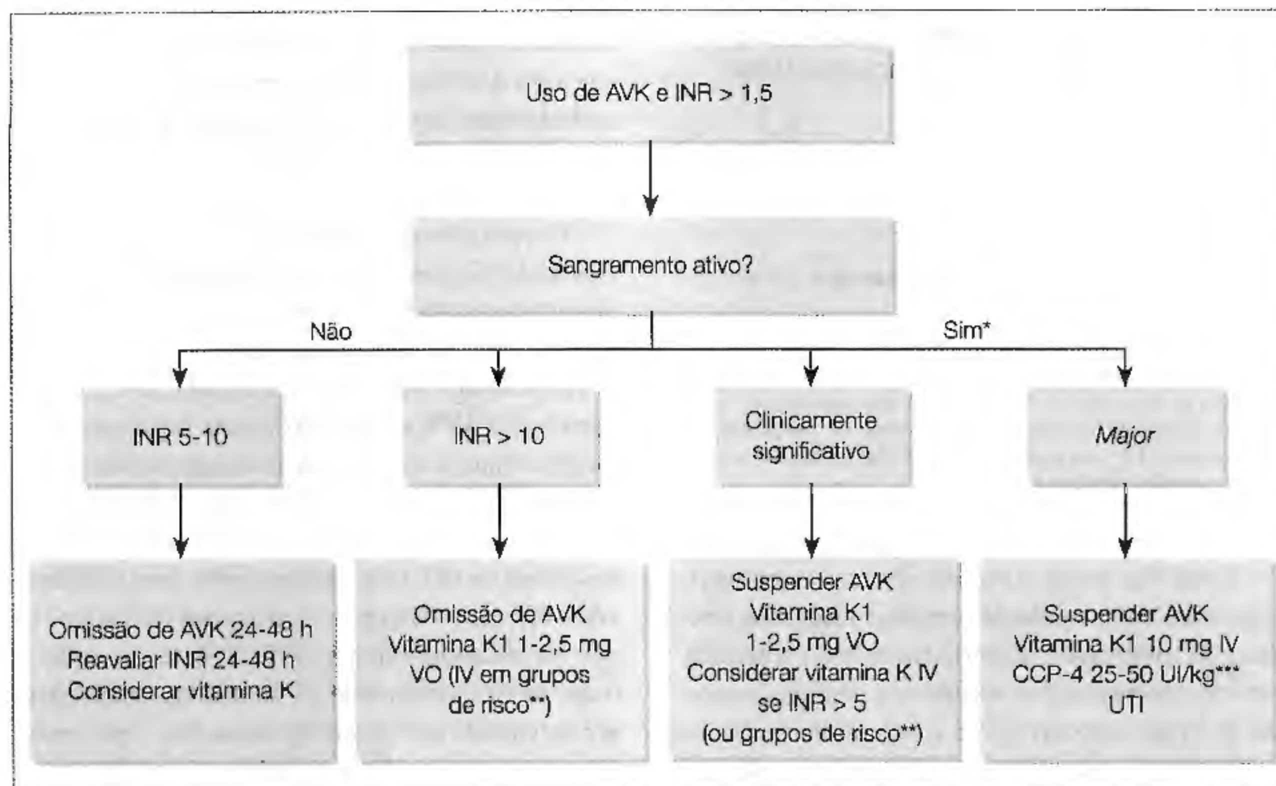


FIGURA 3 Manejo proposto de pacientes em uso de AVK com sangramento e/ou INR prolongado.
* Caso apresente sangramento menor, pode ser manejado como sem sangramento. ** Grupos de risco: idosos, insuficiência cardíaca, neoplasia ativa. *** Na indisponibilidade de CCP-4, é aceitável o uso de PFC na dose de 15-20 mL/kg. Adaptada de Eichinger et al., 2016. AVK: antagonista de vitamina K; INR: razão normatizada internacional; PFC: plasma fresco congelado.

de anticoagulação terapêutica. O exame utilizado para avaliar o nível de anticoagulação com HBPM é a atividade antifator X ativado (anti-Xa), quando disponível, já que o TTPa é pouco sensível neste contexto. Para avaliação do nível terapêutico, recomenda-se coletar o exame 4 horas após a aplicação da medicação. Valores acima de 1,2 podem estar associados a maior risco hemorrágico.

A reversão de urgência deve ser reservada em pacientes com sangramento maior atribuível a HBPMs. O antídoto utilizado é a protamina IV que, porém, não é capaz de neutralizar totalmente o efeito anticoagulante das HBPMs. Para a enoxaparina, a dose utilizada é de 1 mg de protamina para cada 1 mg de enoxaparina administrada (ou 0,5 mg, se a última aplicação for há mais de 8 horas) e, para as demais, a dose é de 1 mg de protamina para cada 100 unidades de HBPM. A infusão de protamina deve ser lenta, não ultrapassando 20 mg/minuto, e há risco, embora pequeno, de anafilaxia.

Heparina não fracionada (HNF)

A HNF, de forma similar às HBPMs, aumenta a atividade da antitrombina, inativando fator X ativado, porém é capaz, também, de inibir trombina (fator II). Pode ser administrada via SC ou via IV, com meia-vida de 45-60 minutos, e sua eliminação não é afetada em situações de disfunção renal. O nível de anticoagulação é monitorado pelo TTPa, com alvo de relação entre 1,5-2,5.

Na ocorrência de sangramento major associado à HNF, a reversão é feita com protamina, na dose de 1 mg de protamina a cada 100 unidades de HNF remanescente no plasma, ou dose única de 25-50 mg.

Anticoagulantes orais de ação direta (DOACs)

Os DOACs são anticoagulantes orais de introdução recente na prática clínica, com ação direta sobre um fator específico da coagulação. Os principais representantes são os inibidores de fator X ativado (rivaroxabana, apixabana, edoxabana) e o inibidor de trombina (dabigatran). Idosos e pacientes com disfunção renal são os principais grupos de risco para sangramentos associados a essas medicações.

Do ponto de vista laboratorial, o tempo de trombina é um parâmetro importante na avaliação de pacientes em uso de dabigatran, uma vez que um resultado normal descarta ação relevante do fár-

maco. Outros exames, como o tempo de trombina diluído e o tempo de coagulação com ecarina, apesar de pouco disponíveis, são úteis, já que seu prolongamento está associado com efeito vigente de dabigatran. Para os inibidores de fator X ativado, a avaliação de atividade anti-Xa é o exame de escolha, porém não está prontamente disponível na maioria dos serviços.

O tratamento de pacientes com sangramento major relacionados a DOACs possui particularidades. Em linhas gerais, a reversão deve ser realizada apenas em casos de risco iminente de morte, por conta do alto risco de trombose associado com as medidas. As opções são o uso de CCP-4 (25-50 UI/kg), para os inibidores de Xa e, para o dabigatran, o antídoto específico idarucizumab (5 g IV) ou o CCP-4 ativado (50-100 UI/kg). Outra opção para o dabigatran é a remoção por hemodiálise, caso tenha sido ingerido até 3 horas antes da avaliação.

INIBIDOR ADQUIRIDO CONTRA FATOR DE COAGULAÇÃO

Os inibidores adquiridos contra fator de coagulação são raros, acometendo principalmente idosos. A apresentação mais frequente é o inibidor contra fator VIII, levando à hemofilia A adquirida, com incidência estimada em 1,5/milhão. Cerca de 50% dos pacientes apresentam doença subjacente, sendo doenças autoimunes, neoplasias e gestação as principais causas associadas.

A suspeita clínica deve ser levantada para pacientes sem histórico hemorrágico pregresso, que apresentam sangramentos em locais característicos de distúrbio de hemostasia secundária, especialmente hematomas musculares espontâneos. O achado laboratorial inicial é alteração de coagulograma, persistente após teste da mistura. O diagnóstico confirmatório requer a documentação de níveis baixos do fator envolvido, com demonstração de presença de inibidor, sendo importante descartar a presença de anticoagulante lúpico.

Os pacientes com inibidor adquirido contra fator de coagulação não devem ser submetidos a procedimentos invasivos, uma vez que uma simples punção de acesso venoso periférico pode levar a sangramentos de difícil controle. O manejo desses pacientes deve ser feito em regime de internação hospitalar, em conjunto com uma equipe de hematologia especializada. As opções terapêuticas envolvem o uso de agentes de *bypass*, em caso de sangramento, a erradicação do inibidor com imunossupressores, e o tratamento da causa de base, quando identificada.

COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA (CIVD)

CIVD é a denominação utilizada para uma síndrome caracterizada por ativação sistêmica extrema da coagulação, que pode levar à disfunção orgânica decorrente de obstrução por trombos em vasos de pequeno ou médio calibre, além de complicações hemorrágicas por conta de consumo de plaquetas e fatores de coagulação. Quando há compensação adequada das alterações da hemostasia denomina-se CIVD crônica, do contrário, utiliza-se o termo CIVD descompensada (ou CIVD aguda).

A CIVD, que não é uma doença propriamente dita, está sempre associada com alguma etiologia de base, sendo infecções graves, neoplasias, trauma, acidentes com animais peçonhentos e complicações obstétricas as principais causas. Nessas condições clínicas, pode haver iniciação e propagação de vias pró-coagulantes, com declínio simultâneo de sistemas de anticoagulantes naturais e supressão de fibrinólise.

Clinicamente, os pacientes com CIVD descompensada podem apresentar manifestações tromboembólicas, sangramento, disfunção orgânica (renal, hepática, respiratória), com casos extremos associados à púrpura *fulminans*. O diagnóstico diferencial abrange falência hepática grave (que também pode evoluir com CIVD) e outras condições associadas à plaquetopenia, especialmente microangiopatias trombóticas.

Não há exame específico para o diagnóstico de CIVD. Há um escore diagnóstico proposto pela Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia, que só deve ser aplicado em pacientes portadores de condições associadas à CIVD, e abrange a avaliação de parâmetros laboratoriais disponíveis na maioria dos serviços (Tabela 7), com altas sensibilidade e especificidade (93% e 98%, respectivamente).

O manejo de pacientes com CIVD descompensada envolve primariamente o tratamento da causa de base. Além disso, outras medidas são indicadas conforme o quadro clínico. Pacientes com sangramento *major* ativo, ou que requerem procedimento invasivo de urgência, devem receber suporte transfusional de plaquetas, PFC e crioprecipitado visando melhora de alguns parâmetros laboratoriais

TABELA 7 Escore diagnóstico de coagulação intravascular disseminada (CIVD)*

Parâmetro	Resultado	Pontuação
Contagem plaquetária	> 100 mil	0 ponto
	50-100 mil	1 ponto
	< 50 mil	2 pontos
D-dímero	Normal	0 ponto
	Aumentado (até 5x LSN)	2 pontos
	Muito aumentado (≥ 5x LSN)	3 pontos
Prolongamento de TP	< 3 segundos	0 ponto
	3-6 segundos (ou INR 1,3-1,5)	1 ponto
	≥ 6 segundos (ou INR ≥ 1,5)	2 pontos
Fibrinogênio	> 100 mg/dL	0 ponto
	≤ 100 mg/dL	1 ponto

* Escore acima de 5 pontos é compatível com CIVD. INR: razão normatizada internacional; LSN: limite superior da normalidade; TP: tempo de protrombina.

(contagem plaquetária, TP e fibrinogênio, respectivamente), além de outras medidas em casos específicos. Pacientes com trombose aguda devem receber anticoagulação plena. Os pacientes que não apresentarem sangramento *major* ativo ou trombose possuem indicação de profilaxia antitrombótica (HBPM preferencialmente).

É importante ressaltar que uma condição clínica associada com CIVD descompensada, e que requer acionamento imediato de médico hematologista, ou transferência para serviço que disponha desse recurso, é a leucemia promielocítica aguda (LPA). Essa afecção possui altas taxas de cura mediante tratamento adequado (em torno de 90%), porém há mortalidade precoce quando não manejada corretamente (também em torno de 90%). O quadro clínico consiste em achados sugestivos de CIVD, na presença de blastos no hemograma.

A Figura 4 resume o manejo proposto para pacientes com CIVD descompensada.

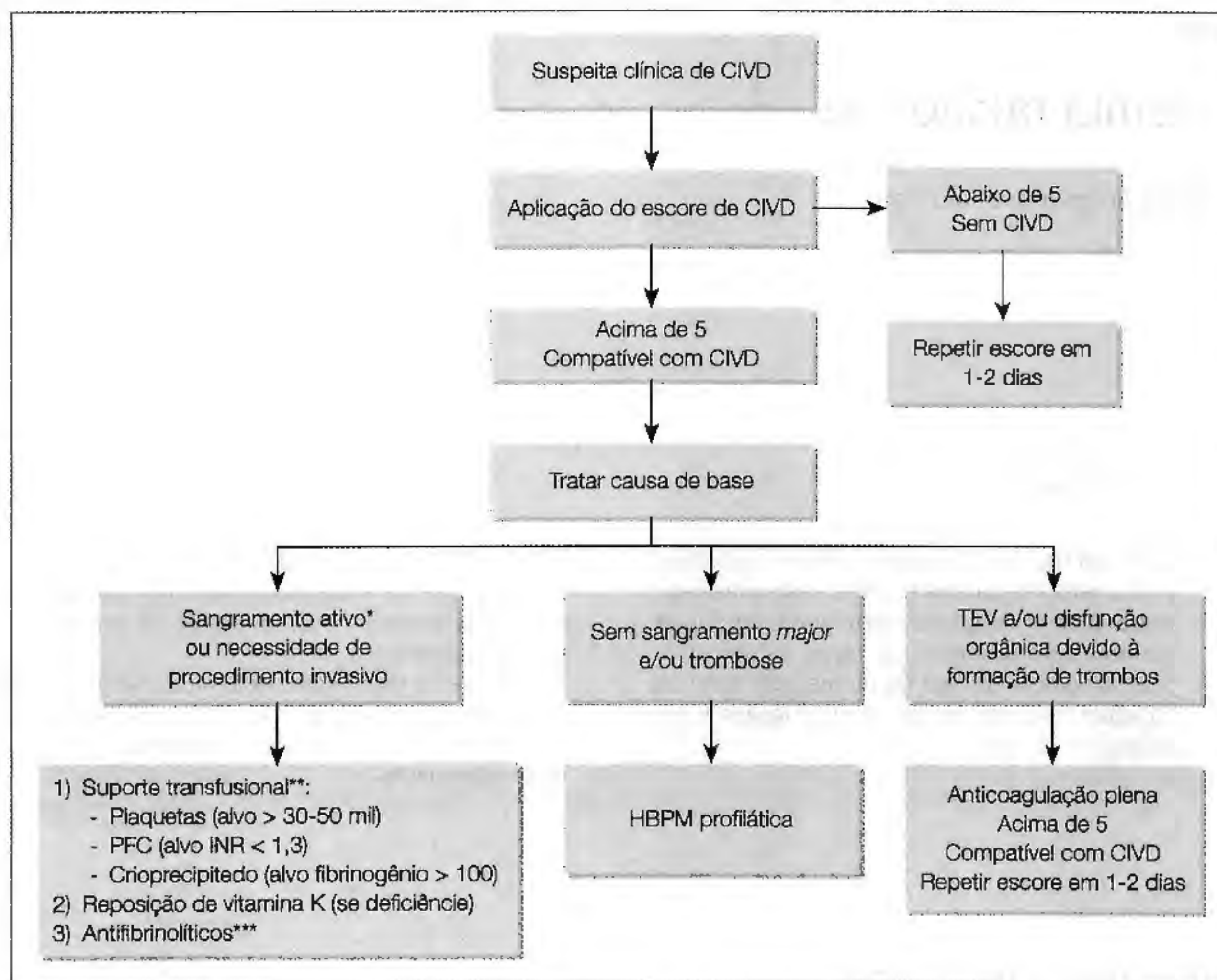


FIGURA 4 Manejo proposto para pacientes com coagulação intravascular disseminada (CIVD) descompensada.
* Sangramento *major*. ** Plaquetas: 1 unidade de plaquetas randômicas/10 kg de peso (p. ex., 70 kg – 7 unidades) ou 1 plaquetaférese; PFC: 15-20 mL/kg; crioprecipitado: 1 unidade de crioprecipitado/10 kg de peso (p. ex., 70 kg – 7 unidades).
*** O uso de antifibrinolíticos deve ser reservado apenas para pacientes com suspeita de hiperfibrinólise devido ao alto risco de trombose associado. Adaptada de Levi et al. HBPM: heparina de baixo peso molecular; INR: razão normetizada internacional; PFC: plasma fresco congelado; TEV: tromboembolismo venoso.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Collins PW, et al. Diagnosis and management of acquired coagulation inhibitors: a guideline from UKHCDO. Br J Haematol. 2013 Sep;162(6):758-73.
2. Drews RE, et al. Approach to the adult patient with a bleeding diathesis. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 7 maio 2018.
3. Eichinger S, et al. Reversing vitamin K antagonists: making the old new again. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016 Dec 2;2016(1):605-11.
4. Hull RD, et al. Heparin and LMW heparin: Dosing and adverse effects In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 7 maio 2018.
5. Levi M, et al. How I treat disseminated intravascular coagulation. Blood. 2018 Feb 22;131(8):845-54.
6. National Hemophilia Foundation. Guidelines for emergency department management of individuals with hemophilia and other bleeding disorders. Disponível em: www.hemophilia.org/Researchers-Healthcare-Providers/Medical-and-Scientific-Advisory-Council-MASAC/MASAC-Recommendations/Guidelines-for-Emergency-Department-Management-of-Individuals-with-Hemophilia.
7. Nichols WL, et al. von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). Haemophilia. 2008 Mar;14(2):171-232.
8. Shih AW, et al. Reversal of direct oral anticoagulants: a practical approach. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016 Dec 2;2016(1):612-9.
9. Srivastava A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia. 2013 Jan;19(1):e1-47.

99

Anemia falciforme

Rodrigo Antonio Brandão Neto

Pontos importantes

- A anemia falciforme tem como manifestações cardinais hemólise crônica e crises vaso-oclusivas.
- Hidratação e analgesia adequadas são fundamentais para o manejo de todas as complicações agudas da doença falciforme, com opioides potentes indicados se dor maior ou igual a 8 (em escala numérica).
- A síndrome torácica aguda (STA) apresenta critérios diagnósticos específicos, sendo necessário infiltrado pulmonar novo em exame de imagem para o diagnóstico.
- A pesquisa de foco infeccioso é fundamental em pacientes com STA, e antibioticoterapia empírica com cobertura para *S. pneumoniae* deve ser iniciada precocemente.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

A anemia falciforme é uma doença autossômica recessiva hereditária, na qual uma hemoglobina anormal causa anemia hemolítica crônica e fenômenos vaso-oclusivos.

A primeira descrição da anemia falciforme ocorreu em 1910, por Herrick, que relatou eritrócitos em formato de foice em pacientes com anemia grave.

Uma única mudança de base de DNA no códon 6 do gene da β-globina leva a substituição de aminoácidos de valina por glutamina. A β-globina anormal tem alteração em sua polimerização, e o tetrâmero composto pelas duas cadeias betas alteradas e as duas cadeias alfa ($\alpha_2\beta^S{}_2$) forma a chamada hemoglobina S.

A hemoglobina S é uma hemoglobina instável, que é suscetível à ocorrência de uma reação de polimerização na presença de vários fatores, incluindo fatores de estresse, como hipoxemia e acidose, levando à formação de eritrócitos falciformes. A taxa de falcização é influenciada pela concentração intracelular de hemoglobina S e pela presença de outras hemoglobinas dentro da célula. A hemoglobina F, por exemplo, não participa na formação de polímeros, e sua presença diminui acentuadamente a falcização.

Crises hemolíticas podem estar relacionadas com sequestro esplênico de células falciformes ou com outras alterações coexistentes, como deficiência de G6PD. A hemoglobina livre, após a hemólise, pode causar disfunção endotelial, lesão vascular e hipertensão pulmonar.

A frequência da anemia falciforme na população brasileira é de 2-6%, e entre a população negra, de 6-10%. O traço falciforme, por sua vez, apresenta prevalência em nossa população de 1,9%. Em geral, os pais são portadores assintomáticos de um único gene afetado (heterozigotos), produzindo HbA e HbS (AS), transmitindo cada um deles o gene alterado para a criança, que assim recebe o gene anormal em dose dupla (homozigoto SS). A denominação "anemia falciforme" é reservada para a forma da doença que ocorre nesses homozigotos SS. Os pacientes com o chamado traço falciforme apresentam genótipo heterozigoto, não apresentam crises vaso-oclusivas e possuem ainda expectativa de vida normal. Nesses pacien-

tes, a medula renal pode sofrer infartos microscópicos, que podem levar a incapacidade de concentrar a urina (hipostenúria) e a episódios de hematúria macroscópica. Pacientes com traço falciforme não apresentam risco cirúrgico ou anestésico adicional em relação à população normal. A Tabela 1 sumariza os diferentes genótipos e fenótipos da anemia falciforme.

Em junho de 2001, uma portaria do Ministério da Saúde definiu a realização em todo o país do teste de triagem para doença falciforme nos recém-nascidos. Nos Estados Unidos, por exemplo, o programa de triagem neonatal identifica duas mil crianças/ano com doença falciforme.

O prognóstico da doença tem melhorado significativamente, com sobrevida média de 42 anos no homem e 48 anos na mulher.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

A anemia falciforme acarreta aumento de agregação das hemácias, lesão endotelial e um estado inflamatório crônico dos vasos.

Um dos principais eventos da anemia falciforme é a polimerização da hemoglobina S. Quando desoxigenada, a hemoglobina S apresenta perda de solubilidade e aumento de viscosidade, formando polímeros e levando à falcização das hemácias. O processo de falcização inicialmente é reversível com a oxigenação, no entanto, torna-se irreversível com a repetição do processo e o dano secundário à membrana da hemácia. A extensão do processo de polimerização é dependente de fatores como a temperatura, a saturação de oxigênio, o pH, os níveis de 2-3 difosfoglicerato (2,3-DPG), o uso de medicações, fatores hereditários e a concentração de hemoglobina S (HbS) intracelular. As hemácias em foice se caracterizam por alta concentração de hemoglobina, aumento do cálcio, diminuição do potássio e depleção do ATP.

A polimerização com a falcização definitiva das hemácias é importante, mas não explica completamente o processo de aparecimento das crises vaso-oclusivas. Apesar da baixa concentração de oxigênio no sangue venoso, a cinética da circulação previne que 80% das hemácias circulantes sofram falcização. Existe ainda o envolvimento de um processo de inflamação endotelial sistêmico e aumento de adesividade das hemácias na parede dos vasos, além da diminuição da produção de óxido nítrico e a ativação da cascata de coagulação. Todos esses fatores são responsáveis pelo aparecimento das crises vaso-oclusivas.

Os fatores que influenciam a falcização são resumidos na Tabela 2.

ACHADOS CLÍNICOS

As manifestações clínicas em pacientes com HbSS têm início precoce, geralmente durante o primeiro ano de vida, quando os níveis de hemoglobina F caem e é iniciada a produção de β-globinas. Ao longo da vida, os pacientes apresentam quadro de anemia hemolítica crônica e diversas complicações. As complicações agudas são característica marcante da doença e são associadas a alta morbidade e mortalidade, com diminuição da expectativa de vida a cada episódio de complicação aguda. Este capítulo terá foco nessas complicações agudas que levam o paciente ao departamento de emergência.

Crises álgicas

São episódios dolorosos agudos que ocorrem devido à vaso-oclusão aguda da microcirculação por hemácias falcizadas. Podem ocorrer espontaneamente, mas mais comumente são causadas por algum fator precipitante, como infecção, desidratação ou hipóxia.

A dor pode atingir qualquer lugar do corpo, mas os locais mais comuns de episódios dolorosos

TABELA 1 Genótipos da anemia falciforme

Genótipo	HbS%	HbA%	HbF%	HbC%	HbA2%	Curso clínico
HbAA (normal)	0%	96%	2%	–	2%	Sem manifestações
HbAS (traço falciforme)	45%	50%	2%	–	2%	Sem manifestações
HbSS	95%	–	3%	–	2%	Grave
HbSC	48%	–	3%	47%	2%	Moderada
HbS beta0	93%	–	2%	–	5%	Grave
HbS beta+ (moderada)	85%	6%	5%	–	4%	Moderada
HbS beta+ (leve)	70%	23%	3%	–	4%	Leve

TABELA 2 Fatores implicados na falcização

Concentração de HbS na hemácia	A porcentagem de HbS na hemácia é fator decisivo para a ocorrência de falcização. Concentrações < 50%, como em pacientes com traço falciforme, são usualmente assintomáticas
Desidratação celular	A desidratação celular e a diminuição de solubilidade aumentam as forças sobre a membrana polimerizada, predispondo a falcização
Concentração de outras hemoglobinas na hemácia	A presença de outras hemoglobinas, como a HbF, diminui a falcização, pois não se polimerizam com a HbS. HbC e HbD se polimerizam com HbS, porém com menor repercussão clínica. Estudos demonstram que o uso de hidroxiureia aumenta a HbF e é associado a melhora de desfechos clínicos. A indicação usual de hidroxiureia é de mais de três crises álgicas ao ano
Desoxigenação	Hipóxia pode desencadear a falcização. A reoxigenação pode reverter o processo desde que não ocorra polimerização definitiva. Condições que cursem com isquemia local, como lesões vasculares e infecções, podem desoxigenar a HbS e predispor a falcização
Estase vascular	Estase vascular por polímeros agregados de HbS causa circulação lenta com maior tendência a apresentar HbS desoxigenada. Forças de cisalhamento intravascular influenciam as crises vaso-oclusivas
Temperatura	Diminuição da temperatura é associada com vasoconstrição e piora da crise vaso-oclusiva. Febre também é precipitante de crise vaso-oclusiva
Acidose	O efeito Bohr (afinidade de ligação da hemoglobina ao oxigênio diminui com acidez e diminuição de pCO_2) aumenta a desoxigenação da HbS
Concentração de hemoglobina	Meio extracelular hiperosmolar aumenta a desidratação celular e a polimerização de HbS
Aumento da adesão celular	A adesão celular é aumentada na anemia falciforme. Fator que influencia é o aumento de polimorfonucleares locais. Os neutrófilos são células grandes que aumentam a vasoconstrição local e são associados a pior prognóstico. Lesões isquêmicas e ativação do sistema de coagulação também contribuem
Infecções	Infecção pode aumentar a inflamação endotelial

agudos incluem os ossos (em especial região lombar, dorsal e ossos longos) e o tórax. Estes episódios demoram de algumas horas a dias. As crises podem ter um padrão específico de dor em certas localizações, que se repetem em crises posteriores.

Os pacientes podem apresentar dactilite, eventualmente com quadro de eritema e hipersensibilidade local, podendo cursar com celulite. A presença de derrame articular pode ocorrer nas crises álgicas, mas é necessário descartar artrite séptica, lembrando que em pacientes com anemia falciforme, além de *Staphylococcus aureus*, é comum a artrite séptica por *Salmonella*.

Durante as crises álgicas os pacientes podem apresentar febre, mas é importante identificar e tratar qualquer infecção bacteriana que seja precipitante da crise. Febre, principalmente se acima de 38,5°C, é um indicador relativamente confiável de infecção, e o tratamento antibiótico deve ser considerado utilizando limiares menores para decisão.

Os pacientes podem cursar com dor abdominal difusa e dor lombar, associada ou não a febre. Deve-se ser cuidadoso no exame físico e na história para não perder o quadro diagnóstico de condições inflamatórias abdominais como colecistite e apendicite. A colecistite ocorre durante a vida em > 70% dos pacientes devido aos cálculos de pigmento biliar. A dor lombar pode ser causada por infartos renais e cursar com hematúria ou quadros obstrutivos renais, podendo ser necessária a realização de exames de imagem.

Síndrome torácica aguda

A síndrome torácica aguda (STA) é um diagnóstico sindrômico que se refere a um infiltrado pulmonar novo associado a febre, dor torácica, hipoxemia, sibilância, tosse ou dispneia em paciente portador de anemia falciforme. Costuma ter apresentação abrupta e tipicamente se manifesta com dor torácica, dispneia, estertores e sibilância. Em crianças são frequentes febre e doença unilobar. Adultos mais frequentemente estão afebris e com envolvimento pulmonar multilobar.

A STA ocorre frequentemente após crise vaso-oclusiva, e diversos fatores etiológicos podem ser responsabilizados, como embolia gordurosa, infecção, hiper-hidratação, hipoxemia e microatelectasias pulmonares.

Sua gravidade varia de acordo com a idade do paciente, sendo que em crianças a manifestação

clínica é mais branda, já em adultos jovens tem alta mortalidade.

Sua fisiopatologia não é completamente compreendida, e embolia gordurosa causada por necrose óssea e infecções podem contribuir com seu aparecimento. Os agentes microbianos atípicos são encontrados mais frequentemente que o pneumococo. Um estudo com 538 pacientes demonstrou as seguintes características sobre a STA:

- Envolvimento multilobar em > 50% dos casos.
- Mortalidade aproximadamente de 20%.
- VEF1 < 60% na maioria dos pacientes.
- Em mais de 10% dos pacientes foi identificada embolia gordurosa.
- O agente microbiano mais frequentemente foi a *Chlamydia pneumoniae*, seguida do *Mycoplasma pneumoniae*.
- Embolia pulmonar ocorreu em > 15% dos casos.

A Tabela 3 resume os achados mais frequentes na STA e a Tabela 4 cita os critérios diagnósticos para esta condição.

Manifestações neurológicas

A anemia falciforme está associada a diversas complicações neurológicas, sendo a mais frequente o acidente vascular cerebral (AVC).

Durante as crises vaso-oclusivas pode ocorrer AVC em até 5% dos pacientes, devido a trombose do seio sagital, isquemia arterial ou AVC hemorrágico. Os quadros de AVC isquêmico podem recorrer em até 67% dos pacientes em 3 anos, o que torna necessário seguimento próximo após a alta hospitalar. Em adultos, até 50% dos casos podem ser de AVC hemorrágico. Na ausência de medidas para prevenção primária do AVC, aproximadamente 10% das crianças com HbSS o desenvolvem, com um risco adicional de 20% a 35% de ter isquemia cerebral silenciosa, o que predispõe a declínio cognitivo e menor desempenho escolar.

TABELA 3 Critérios diagnósticos da síndrome torácica aguda

Presença de infiltrado novo na radiografia e pelo menos 1 dos seguintes:
1. Dor torácica
2. Temperatura > 38,5°C
3. Taquipneia
4. Tosse
5. Sibilância
6. Diminuição de 2% ou mais na $SatO_2$ em relação ao basal do paciente
7. PaO_2 < 60 mmHg

TABELA 4 Frequência de sintomas na síndrome torácica aguda

Sintomas	Frequência
Febre	80%
Tosse	60-75%
Dor torácica	45-60%
Frequência respiratória > 30 irm	18-30%
Sibilância	10-26%
Estertores	45-80%
Dor esternal ou em arcos costais	35-40%
Dor abdominal	35%
Hb média	7,7-7,9 g/dL
SaO_2 média	92%
PaO_2 média	70-71 mmHg
Número médio de leucócitos	21.000-23.000 céls./mm³
Derrame pleural	3-36%
Bacteremia	0-3,5%

Os quadros de AVC costumam ser de rápida instalação e podem estar associados a STA. São considerados fatores de risco para sua ocorrência:

- Ataques isquêmicos transitórios.
- Hipertensão arterial sistêmica.
- Níveis de Hb < 8 g/dL.
- Episódio vaso-oclusivo ou de STA.
- Leucocitose significativa.

Manifestações hematológicas

Entre as manifestações hematológicas agudas, a mais importante é a aplasia de série vermelha. Neste caso, ocorre supressão da produção de eritrócitos, em geral após episódios febris. Estima-se que > 70% dos casos são associados à infecção pelo parvovírus B19 e a melhora é espontânea na maioria dos casos.

Os pacientes apresentam piora do quadro de anemia com sintomas como cansaço, dispneia, astenia, e podem desenvolver quadro de cor anêmico. O achado diagnóstico característico é a contagem de reticulócitos < 1%. Crises recorrentes são raras devido à aquisição de imunidade contra o parvovírus B19.

Outra complicação hematológica importante é o sequestro esplênico, que ocorre em pacientes não autoesplenectomizados pela doença, principalmente em crianças em idade pré-escolar. Os pacientes apresentam queda de pelo menos 2 g/dL dos níveis

de hemoglobina associada a dor em flanco esquerdo secundária a esplenomegalia aguda. O sequestro é frequentemente associado com quadros infecciosos.

Outra complicação é a anemia megaloblástica decorrente de aumento das necessidades de folato nestes pacientes.

Priapismo

O priapismo é definido como uma ereção persistente e dolorosa do pênis ou clitóris sem associação com desejo ou com estimulação sexual. O priapismo associado a doença falciforme é usualmente isquêmico, ou seja, de baixo fluxo, e constitui uma emergência médica. Episódios com duração maior que 4 horas são de alto risco de desfecho ruim e necessitam de avaliação pelo urologista. Cerca de 90% dos pacientes entre 12 e 20 anos de idade têm ou tiveram algum episódio.

Complicações osteomusculares

A necrose avascular da cabeça de fêmur ocorre em 5% dos pacientes, sendo usualmente uma complicação crônica que deve ser suspeitada em pacientes com dores crônicas em membros inferiores, mas pode eventualmente ter uma apresentação aguda. Os pacientes podem ser assintomáticos, mas em alguns casos a necrose avascular pode ser extremamente dolorosa.

Osteomielite é frequente nesses pacientes e é causada em > 80% dos casos por *Salmonella* e menos frequentemente é causada por estafilococos. São na maior parte dos casos complicações de úlceras de membros inferiores. A artrite séptica é outra complicação, mas ao contrário da osteomielite é causada mais frequentemente por *S. aureus*.

Complicações infecciosas

Complicações infecciosas são frequentes em pacientes com anemia falciforme, particularmente por agentes encapsulados, e podem causar pneumonias, meningites, infecções cutâneas e outras complicações. A principal causa de óbito em crianças é sepse por *Streptococcus pneumoniae*. Outros agentes frequentes são *Haemophylus influenzae* e *Salmonella*.

Complicações hepatobiliares

Cálculos biliares são frequentes e ocorrem em algum momento da vida em > 70% dos pacientes. Cerca de 10% dos pacientes apresentam colecistite e coledocolítiase.

O sequestro hepático agudo é uma complicação rara, mas assim como o sequestro esplênico, pode cursar com anemia com queda de pelo menos 2 g/dL na concentração de hemoglobina e dor em flanco direito.

A colestase intra-hepática aguda é uma complicação grave e potencialmente fatal, que cursa com dor em hipocôndrio direito, icterícia progressiva, por vezes com valores maiores que 50 mg/dL, e pode cursar com coagulopatia e plaquetopenia. O tratamento é usualmente feito com transfusão ou eritrocitoaférese.

Alterações cardíacas

Transfusões repetidas podem causar hemossiderose com disfunção cardíaca sistólica e diastólica. A infiltração de ferro pode ainda levar ao aparecimento de arritmias cardíacas.

Alterações renais

Podem ocorrer microinfartos renais, que, ao longo do tempo, levam a perda da capacidade de concentração da urina (isostenúria) e acidose tubular renal, além de hematúria macroscópica. Paradoxalmente, essas alterações são mais frequentemente encontradas em pacientes com hemoglobinopatia SC e no traço falciforme do que na anemia falciforme com HbSS.

Os pacientes podem apresentar ainda rins aumentados, hematúria microscópica e glomeruloesclerose devido à sobrecarga de volume.

Alterações oftalmológicas

Retinopatia proliferativa semelhante à observada em pacientes com diabetes melito está frequentemente presente, e pode levar à deficiência visual. A perda visual é mais comum em pacientes com hemoglobinopatia SC.

Úlceras de extremidades

As úlceras de membros inferiores são uma complicação frequente, e ocorrem em cerca de 25% dos pacientes, podendo apresentar complicações como infecção secundária e osteomielite. Ocorrem mais frequentemente na região maleolar medial, mas podem envolver maléolo lateral e são frequentemente bilaterais. O risco de complicações é maior em homens, em países tropicais, pacientes com baixo hematócrito e com hemólise significativa.

Hipertensão pulmonar

Uma complicação frequente da anemia falciforme é a hipertensão pulmonar; é definida por uma elevação da arterial pulmonar média > 25 mmHg em repouso, conforme determinado pelo cateterismo de coração direito. A hipertensão arterial pulmonar é um fator de risco para mortalidade em indivíduos com doença falciforme.

EXAMES COMPLEMENTARES

Anemia hemolítica crônica está sempre presente; assim, aumento da lactato desidrogenase (LDH), bilirrubina indireta e diminuição da haptoglobina são esperados. O hematócrito é geralmente de 20-30% e os níveis de hemoglobina variam entre 6 e 9 g/dL na maioria dos casos. O esfregaço de sangue periférico é caracteristicamente anormal, com células falciformes representando de 5-50%, células vermelhas e eritroblastos circulantes. Outros achados incluem reticulocitose (10-25%), glóbulos vermelhos nucleados e achados típicos de hipoesplenismo, como corpos de Howell-Jolly e células-alvo.

A contagem de glóbulos brancos é caracteristicamente elevada com 12.000-15.000 céls./mcL, podendo ser maior na crise álgica. Trombocitose reativa pode estar presente. Pode ocorrer aumento de bilirrubina direta e enzimas canaliculares, como a fosfatase alcalina e gama glutamil transferase, se ocorrer litíase da árvore biliar.

O diagnóstico de anemia falciforme é confirmado pela eletroforese de hemoglobina. Hemoglobina S compreenderá usualmente 85-98% da hemoglobina.

Alguns exames são específicos para diferentes situações na anemia falciforme:

Síndrome torácica aguda

A radiografia de tórax necessariamente demonstra infiltrado pulmonar (critério diagnóstico da síndrome).

Gasometria arterial pode demonstrar hipoxemia e gradiente alvéolo-arterial aumentado.

Acidente vascular cerebral

Doppler transcraniano: fluxos > 200 cm/segundo têm indicação de terapia transfusional.

Exames de neuroimagem conforme indicação.

Priapismo

O principal exame diagnóstico no priapismo é a gasometria de sangue obtida do corpo cavernoso, sendo o procedimento indicado em pacientes com ereção persistente há mais de 4 horas. O procedimento é realizado com uma agulha de calibre 19 ou 21, sendo retirados de 3-5 mL de sangue; a avaliação desta gasometria pode diferenciar o priapismo isquêmico do não isquêmico. O sangue do corpo cavernoso em pacientes com priapismo isquêmico é tipicamente escuro, hipóxico e glicopênico. A gasometria do sangue cavernoso compatível com isquemia é uma pressão parcial de oxigênio (PO_2) < 30 mmHg, uma pressão parcial de dióxido de carbono (PCO_2) > 60 mmHg e pH < 7,25. Priapismo é considerado não isquêmico se os resultados da gasometria de sangue cavernoso forem consistentes com gasometria arterial comum (pH 7,4; PO_2 > 90 mmHg; PCO_2 < 40 mmHg)

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial da anemia falciforme é feito com outras causas de anemia, em particular as que cursam com quadro de hemólise, como a anemia hemolítica autoimune.

A α-talassemia, apesar de apresentar manifestações como necrose avascular óssea mais frequentemente, não apresenta as complicações infecciosas e crises álgicas que caracterizam a doença falciforme. A hemoglobinopatia SC, por sua vez, costuma evoluir com manifestações menos exuberantes, embora isostenúria seja mais frequente nessa situação.

A eletroforese de hemoglobina é realizada para um diagnóstico definitivo.

TRATAMENTO

O manejo é dependente da complicação apresentada pelo paciente. Oxigenioterapia é indicada apenas se $SatO_2$ < 95%.

Crise álgica

Deve-se monitorizar sinais vitais, inclusive saturação de oxigênio, e identificar os potenciais fatores precipitantes a serem abordados.

A dor do paciente deve ser graduada idealmente com uma escala de dor de 1 a 10.

A prioridade é iniciar a analgesia o mais rápido possível, idealmente em < 30 minutos após a chegada do paciente. Dor graduada como maior ou igual a 8 (escala de 8 a 10) deve ser tratada com opioides potentes, como a morfina 0,15 mg/kg EV, repetida a cada 20 minutos em dose de 0,05 mg/kg até o controle adequado da dor que permita espaçar a medicação analgésica. A quitamina 0,2 a 0,4 mg/kg é uma opção para poupar o uso de opoide. Em pacientes

com dor leve pode ser tentado o uso de anti-inflamatórios não esteroidais. Analgesia com opioides controlada pelo paciente é uma opção terapêutica, desde que supervisionada pela equipe de saúde pelo risco de intoxicação. A Tabela 5 mostra os esquemas sugeridos para o controle da dor nestes pacientes.

Hidratação é recomendada, usualmente com aporte de 50 mL/kg em 24 horas com solução discretamente hipotônica, como a combinação de SF com SG 5%. Se o paciente estiver hipovolêmico, solução fisiológica ou Ringer lactato são as soluções de escolha.

O uso de espirometria de incentivo pode diminuir o risco de desenvolver síndrome torácica aguda, mas a evidência de benefício é pequena.

É importante identificar e tratar qualquer infecção bacteriana que seja precipitante da crise álgica.

Oxigênio é indicado em pacientes com saturação de oxigênio < 90% ou PaO_2 < 60 mmHg (gasometria arterial é mais confiável que oximetria de pulso).

Síndrome torácica aguda

O tratamento da STA inclui:

- Monitorização de sinais vitais e oximetria de pulso, assim como na crise álgica.
- Hidratação e analgesia, conforme recomendações para crise álgica.
- Antibioticoterapia empírica: sugerimos a associação de cefalosporinas de terceira geração (cobertura para germes encapsulados) e macrolídeos (cobertura para *M. pneumoniae* e *C. pneumoniae*): ceftriaxone 2 g EV 1 x/dia associado a claritromicina 500 mg EV 12/12 horas ou azitromicina 500 mg VO 1 x/dia. Em pacientes com crise hemolítica, a cefotaxima pode ser superior ao ceftriaxone, devido ao risco de hemólise com o último. Uma alternativa possível é o uso de quinolonas respiratórias, como levofloxacina ou moxifloxacina.
- Oxigênio suplementar para manter a saturação de oxigênio ≥ 95%.
- Espirometria de incentivo enquanto o paciente estiver acordado (usualmente 1 ou mais vezes por hora se possível).
- Diagnóstico e tratamento precoce de broncoespasmo e hipoxemia. Hiper-reatividade brônquica ocorre em mais de 60% dos pacientes, e o uso de inalação com broncodilatadores a cada 4/4 ou 6/6 h é recomendado.
- Casos leves de STA devem receber transfusão de hemácias com alvo de Hb ≥ 10 g/dL. Deve-se considerar eritrocitoaferese com alvo de HbS < 30% e Hb ≥ 10 g/dL, quando: 1. STA envolvendo mais de um lobo pulmonar; 2. necessidade de cateter de oxigênio com fluxo ≥ 4 L/min; 3. sinais de piora clínica.
- Profilaxia para trombose venosa profunda é indicada em todos os pacientes, exceto se houver contraindicação.
- Em casos moderados e graves de STA, considera-se avaliação do hematologista.
- Vigilância neurológica.
- Monitorização de sinais vitais e oximetria de pulso.
- Hidratação e analgesia conforme recomendações prévias.
- Pacientes com AF e cefaleia com sinais de alarme, alteração do nível de consciência ou déficit neurológico novo sempre devem ser avaliados com exame de imagem para possibilidade de AVC.
- Durante a fase aguda de AVC isquêmico, a transfusão sanguínea pode melhorar o prognóstico, e

TABELA 5 Tratamento da dor

Intensidade da dor	Medidas
Dor leve: intensidade 1-4	Pode-se tentar analgesia com opioides ou não opioides Opções incluem: ▪ Codeína 30 mg VO 6/6 horas ▪ Tramadol 50-100 mg VO 6/6 horas ▪ Associação com AINE e analgésicos comuns se sem contraindicação
Dor moderada: intensidade 5-7	Iniciar analgesia via endovenosa Opioides, como tramadol 50-100 mg EV 6/6 horas e analgésicos comuns, como dipirona EV Em casos sem resposta adequada, deve-se utilizar opioides de maior potência
Dor severa: intensidade 8-10	Iniciar terapia com opioides de alta potência imediatamente (adição é rara) Morfina 0,15 mg/kg EV e repetir a medicação a cada 20 minutos em dose de 0,05 mg/kg até o controle adequado da dor que permita espaçar a medicação analgésica Posteriormente, adapta-se analgesia conforme resposta

deve ser indicada com objetivo de manter os níveis de HbS < 30% e os níveis de Hb entre 8 g/dL e 10 g/dL.

- Preferir a realização de eritrocitoaferese, que cursa com menor risco de sobrecarga de volume.
- Em AVC isquêmico, utiliza-se AAS 100-300 mg 1 x/dia VO.
- Tratamento com trombolíticos não foi estudado nesta população, mas pode ser tentado.
- Tratamento cirúrgico conforme indicações em AVC hemorrágico.
- Priapismo.
- Hidratação, analgesia e monitorização semelhantes à da crise álgica.
- Avaliação com urologista se mais do que 4 horas de duração.
- Aspiração de sangue do corpo cavernoso e aplicação de solução salina e de alfa-adrenérgico se < 4 horas de duração.
- Eritrocitoaferese é indicada em todos os pacientes com mais de 12 horas de priapismo, e, em caso de não melhora dos sintomas, o tratamento cirúrgico é indicado.
- O uso de terapia hormonal pode ser benéfico na prevenção do priapismo, mas diminui a libido e a capacidade de ereção. Opções incluem leuprolida, dietilbestrol e finasterida.

Sequestro esplênico agudo

- Fornecer reanimação com fluidos intravenosos imediata em pacientes com hipovolemia.
- Transfusão de concentrado de hemácias é indicada, mas deve ser realizada parcimoniosamente, em geral com dose 50% menor que a indicada em outras circunstâncias, devido ao risco de hiperviscosidade.
- Avaliação do hematologista.
- Hidroxiureia para prevenir recorrências.

Complicações hepatobiliares

- Em pacientes com cálculos biliares assintomáticos, a observação clínica é suficiente sem intervenção; todos aqueles que desenvolvem sintomas específicos de colelitíase devem ser tratados com colecistectomia (a abordagem laparoscópica é preferível se cirurgicamente viável e disponível).

INDICAÇÕES DE INTERNAÇÃO, TERAPIA INTENSIVA E SEGUIMENTO

Pacientes com crise álgica sem controle adequado com analgesia em algumas horas usualmente têm indicação de internação, mas com a analgesia adequada e agressiva inicial consegue-se evitá-la na maioria dos casos, possibilitando seguimento ambulatorial.

A STA tem necessariamente indicação de internação hospitalar idealmente em UTI.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Bunn HF. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. N Engl J Med. 1997;337:762.
2. Centre for Clinical Practice at NICE (UK). Sickle cell acute painful episode: management of an acute painful sickle cell episode in hospital. Manchester: National Institute for Health and Clinical Excellance; 2012. (Nice Clinical Guidelines, n. 143.)
3. Field JJ, DeBaun MR. Acute chest syndrome in adults with sickle cell disease. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 14 maio 2018.
4. Glassberg G. Evidence-based management of sickle cell disease in the emergency department. Emergency Medicine Practice. 2011;13(8).
5. Montague DK, Jarow J, Broderick GA, et al. American Urological Association guideline on the management of priapism. J Urol. 2003;170:1318.
6. National Institute for Health and Clinical Excellence (NIHS). Sickle cell acute painful episode. NICE Clinical Guideline 2012.
7. Podolej GS, Babcock C. Emergency department management of priapism. Emergency Medicine Practice. 2017;19(1).
8. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. Lancet. 2010;376:2018.
9. US Department of Health and Human Services. National Heart, Lung and Blood Institutes Expert Panel Report. Evidence-based management of sickle cell diseasa 2014.
10. Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. JAMA. 2014;312:1033.

100

Neutropenia febril

Lucas Oliveira Marino
Rodrigo Antonio Brandão Neto
Lucas Certain

Pontos importantes

- A incidência de infecções aumenta substancialmente quando a contagem de neutrófilos cai abaixo de 500 células/mm³.
- A definição de febre é temperatura oral maior que 38,3°C (ou temperatura axilar maior que 37,8°C), ou persistência de temperatura > 38°C por mais de uma hora.
- Neutropenia é definida por contagem de neutrófilos < 500/mm³ ou entre 500-1.000/mm³ e com tendência a queda.
- Pacientes entre o 10º e o 20º dias pós-quimioterapia estão sob maior risco de neutropenia febril. Caso haja previsão maior que 30 min para resultado do hemograma, a condução deve ser como neutropenia febril até que o diagnóstico seja excluído.
- Para triagem em departamento de emergência, recomenda-se utilizar o período de até 6 semanas após quimioterapia para se acelerar o atendimento desses doentes.
- São considerados exames iniciais: hemograma, eletrólitos, função renal, enzimas hepáticas, hemoculturas (periférica e de cateter venoso central caso presente) colhidas antes da administração de antibióticos, radiografia de tórax mesmo em pacientes sem sintomas respiratórios e cultura de qualquer outro sítio suspeito de estar envolvido na infecção.
- A IDSA (Infectious Diseases Society of America) recomenda que o intervalo máximo entre a internação do paciente e o início da antibioticoterapia empírica seja de 30 minutos.
- Historicamente, a maioria dos casos era causada por bacilos Gram-negativos (BGN), porém a incidência de cocos Gram-positivos (CGP) cresceu, possivelmente associado, acredita-se, ao uso profilático de quinolonas e de dispositivos invasivos de longa permanência (cateteres).
- A terapia empírica inicial deve conter um antibiótico ou combinação com boa atividade contra *Pseudomonas*. Usualmente é recomendada monoterapia com cefepime.
- Alguns critérios indicam a necessidade de incluir a vancomicina no esquema empírico inicial: instabilidade hemodinâmica, suspeita de infecção associada a cateter, pele e partes moles, colonização por germe sensível somente a vancomicina, entre outros.
- Considera-se a associação de terapia antifúngica se persistência de febre após 4-7 dias em pacientes com expectativa de neutropenia > 7 dias, cuja reavaliação não tenha identificado a causa.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

Neutropenia febril é uma condição com elevada morbimortalidade, habitualmente associada a quimioterapia citotóxica, definida pela ocorrência de febre em pacientes com contagem absoluta de neutrófilos menor que 500 células/mm³ ou com expectativa de decréscimo abaixo de 500 células/mm³ nas próximas 48 horas. Por definição, entende-se por febre uma única temperatura oral ≥ 38,3°C ou ≥ 38,0°C sustentada por ao menos uma hora. Outro conceito relevante é a neutropenia funcional, na qual há defeitos qualitativos nos neutrófilos, como o prejuízo à fagocitose ou ao combate a microrganismos, sem alteração na contagem absoluta.

Neutropenia profunda é definida por ≤ 100 células/mm³, confirmada por contagem manual. Esse dado é relevante, pois a percentagem de pacientes-dias com infecção está associada ao grau da granulocitopenia. Uma coorte retrospectiva, publicada na década de 1960, que analisou a incidência de infecção em

52 pacientes com leucemia aguda, identificou uma taxa de 53% de pacientes-dias com infecção com neutropenia profunda, ao passo que naqueles entre 1.000-1.500 granulócitos/mm³ a taxa era de 10%.

A incidência também varia conforme o tipo de tumor. Durante um ciclo de quimioterapia associada a neutropenia, febre pode ocorrer em 10-50% dos pacientes com tumores sólidos, enquanto acomete mais de 80% daqueles com neoplasias hematológicas. Somente 20-30% dos casos apresentam sítio de infecção clinicamente documentada, dos quais se destacam trato gastrointestinal, pele, trato respiratório, urinário e corrente sanguínea. Este último apresenta eleva importância, sobretudo em neutropenia profunda, por representar 20% das infecções associadas a tumores sólidos e 35% em neoplasias hematológicas.

Em termos do agente etiológico, 85-90% são bacterianos, dos quais 80%, estima-se, são oriundos da flora endógena. A característica dos microrganismos tem mudado com o tempo. Entre os anos 1970 e 1980, sempre predominaram Gram-negativos. A partir dos anos 1990, houve um aumento substancial dos Gram-positivos, possivelmente associado ao uso de cateteres venosos centrais, de quinolonas profiláticas e de cefalosporinas de amplo espectro. Após os anos 2000, vê-se novamente uma progressão de patógenos Gram-negativos. A ocorrência de anaeróbios permaneceu estável ao longo das décadas, com baixos índices de isolamentos (< 5%) característicos desse perfil de bactérias. A incidência de infecções fúngicas também está em crescimento e se associam, frequentemente, à utilização de corticosteroides e de antimicrobiano de amplo espectro, assim como a leucemia e transporte alogênico de medula óssea. Acomete, tipicamente, pacientes após a primeira semana de neutropenia prolongada. Os fungos mais encontrados são as espécies de *Candida* (principalmente *Candida albicans*) e de *Aspergillus*. As infecções por *Candida* ocorrem tipicamente após a segunda semana de neutropenia, enquanto as por *Aspergillus*, após a terceira.

A patogênese da neutropenia febril é complexa. A microbiota do hospedeiro possui papel ainda pouco compreendido. Acredita-se que a flora comensal possa atuar de maneira oportunista no contexto de imunossupressão. O uso de antimicrobianos profiláticos ou terapêuticos pode facilitar o supercrescimento de bactérias patogênicas devido à pressão seletiva. A quimioterapia citotóxica deprime a imunidade e predispõe à infecção de diversas maneiras:

TABELA 1 Bactérias frequentemente encontradas em infecção de corrente sanguínea em neutropenia febril

Gram-negativos	Gram-positivos
Escherichia coli	*Staphylococcus* coagulase-negativos
Kelibsiella spp.	*Staphylococcus aureus*
Pseudomonas aeroginosa	*Enterococcus* spp.
Citrobacter spp.	*Streptococcus viridans*
Acinetobacter spp.	*Streptococcus pneumoniae*
Stenotrophomonas maltophilia	*Streptococcus* grupo A

- A neutropenia compromete sensivelmente a resposta imune inata, uma vez que prejudica a fagocitose e a produção de mediadores inflamatórios.
- Lesão à barreira mucosa gastrointestinal: (1) dano a células epiteliais altera a produção de peptídeos antimicrobianos que regulam a flora local; (2) comprometimento do tecido linfoide associado à mucosa (placas de Peyer, células dendríticas, linfócitos); (3) alterações na composição da flora, o que contribui para processos inflamatórios e consequente vantagem evolutiva a determinados patógenos (*Enterobacteriaceae*); (4) comprometimento da integridade da barreira mucosa por apoptose.
- Quebra de barreira cutânea secundária à frequente necessidade de cateteres de longa permanência.

HISTÓRIA CLÍNICA E EXAME FÍSICO

A história clínica deve contemplar dados como o tipo de quimioterapia e o tempo transcorrido desde a última sessão, a associação de outras drogas imunossupressoras e a expectativa do nadir da contagem de neutrófilos. Busca-se ativamente por sintomas localizatórios, bem como pela história pregressa de infecções passíveis de reativação (tuberculose, por exemplo) e/ou associadas a multidrogarresistência (MDR). O uso recente de antimicrobiano e a exposição a contactantes doentes, animais e viagens também são objeto de investigação. Causas não infecciosas de febre, como medicações e hemoderivados, merecem lembrança.

O exame físico busca sinais que auxiliem na identificação do foco, mas principalmente em marcadores

de gravidade que identifiquem disfunções orgânicas e sepse. A resposta inflamatória é pouco exuberante, portanto, não são incomuns pacientes sépticos sem alterações clínicas sugestivas de resposta inflamatória sistêmica (taquicardia, taquipneia). Assim, piora do estado geral, alteração do nível e conteúdo da consciência e outros sinais inespecíficos podem ser as únicas manifestações observadas. Exame cuidadoso da pele, de sítios prévios de inserção de cateter, da orofaringe, dos pulmões e da região perineal pode fornecer informações reveladoras. O abdome pode se apresentar com distensão, dor no quadrante inferior direito sugestiva de enterocolite neutropênica, defesa e descompressão brusca positiva. Inspeção da região perirretal em busca de abscesso é encorajada, porém contraindica-se a realização de toque retal, sob risco de translocação bacteriana. A Tabela 2 sumariza alterações clínicas esperadas e os exames complementares por elas suscitadas, conforme foco de infecção.

EXAMES COMPLEMENTARES

Conforme recomendações da Infectious Diseases Society of America (IDSA), os exames complementares iniciais em pacientes com neutropenia febril e câncer incluem:

- Hemograma.
- Ureia e creatinina.
- Eletrólitos, transaminases, bilirrubina total e frações.
- Hemoculturas (mínimo duas amostras simultâneas em sítios diferentes, periféricas e/ou de cada via de cateter venoso central se presente).
- Urocultura ou cultura de outros sítios se indicado clinicamente.

TABELA 2 Sumário da busca ativa por história clínica e exame físico e exames complementares frequentemente recomendados

Sítios	Considerações específicas
Pulmões	▪ Sítio frequente de infecção ▪ Neutropenia febril + raio X de tórax normal: infiltrado pulmonar na TC em 40% dos casos ▪ Tosse produtiva: cultura de escarro para bactérias e fungos ▪ Piora em 24-48 horas de antimicrobiano: considerar lavado broncoalveolar precoce
Abdome e trato gastrointestinal	▪ Sinais de peritonite ou dor abdominal; podem ser ocultos em pacientes neutropênicos ▪ Atentar para colite por Clostridium e enterocolite neutropênica: TC de abdome com contraste EV e VO. ▪ Diarreia: toxinas A e B (*Clostridium*), coprocultura, PPF
Bacteremia e cateteres	▪ Aproximadamente 20% dos pacientes possuem infecção de corrente sanguínea: coletar 2 amostras (20 mL cada) de hemocultura periférica ▪ Discreta hiperemia ou dor podem ser sinais de tunelite ou infecção da "bolsa" ▪ Mau funcionamento (infusão ou refluxo): trombose infectada? ▪ Avaliar sítios recentemente trocados ▪ CVC: coletar hemocultura simultânea de cada via do cateter e periférico → pareamento por tempo ou por UFC (no caso de culturas quantitativas)
Partes moles e mucosas	▪ Eritema, dor, mucosite, vesículas, furúnculos e lesões dentárias, entre outras ▪ Lesões de pele podem ser manifestação de infecção sistêmica: – Úlceras: fungos e micobactéria não tuberculose (aspirado, biópsia e culturas), vírus – Vesículas: vírus (PCR para *Herpes simplex* e *Varicella zoster*) – Nódulos: fungos, micobactéria não tuberculosa – Ectima: *S. aureus*; *Pseudomonas* – Lesões necróticas: infecções fúngicas invasivas (*Fusarium*, *Aspergillus*)
Região perianal	▪ Inspeção e palpação da região: eritema, dor, doença hemorroidária sintomática ▪ Evitar toque e medida de temperatura retais (↑ risco de translocação bacteriana por trauma de mucosa)
Trato urinário	▪ Urina 1 e urocultura ▪ ITU e contagem de neutrófilos < 100/μL: apenas 44% com disúria e 11% com piúria
Sistema nervoso central	▪ Se sintomas neurológicos (cefaleia, rigidez de nuca, alteração de nível ou conteúdo de consciência): imagem e LCR ▪ Atentar para pesquisa no LCR de antígeno *Criptococcus* e PCR para *Herpes*, CMV e *Varicella zoster*

CMV: citomegalovírus; CVC: cateter venoso central; ITU: infecção do trato urinário; LCR: líquido cefalorraquidiano; PCR: reação em cadeia da polimerase; PPF: protoparasitológico de fezes; TC: tomografia computadorizada; UFC: unidade de formação de colônias.

- Raio X de tórax.
- Testes adicionais conforme suspeita clínica:
  - Tomografia de tórax se raio X não conclusivo.
  - *Swab* nasal para pesquisa de viroses respiratórias comuns (influenza A e B, parainfluenza, adenovírus, vírus sincicial respiratório, metapneumovírus) e pacientes com sintomas de vias aéreas superiores em época de inverno ou de surtos.
  - Testes para *Clostridium difficile* se diarreia. Outros patógenos entéricos se história compatível com exposição podem ser pesquisados, como rotavírus, *Cryptosporidium* e *Microsporidium*.
  - Culturas virais para *Herpes simplex* e *Varicella zoster* se lesões ulcerativas ou vesículas.
  - Biópsia e aspiração de lesões cutâneas, com testes microbiológicos e histopatológicos.
  - Análise do liquor se suspeita de infecção do sistema nervoso central.
  - Culturas adicionais ou imagem conforme sinais e sintomas localizatórios: tomografia de seios de face, crânio, abdome, pelve.
- Marcadores séricos inflamatórios, como proteína C-reativa (PCR) e procalcitonina (PCT) não são obrigatórios.
- Pesquisa individualizada de marcadores de infecção fúngica, como galactomanana e 1,3-beta-D-glucana.

Galactomanana

A galactomanana é um carboidrato componente da parede celular de *Aspergillus* liberado pelo crescimento das hifas. É um biomarcador de aspergilose invasiva detectável no sangue e no lavado broncoalveolar, muitas vezes antes da ocorrência dos sinais clínicos da doença.

O teste é feito pela metodologia ELISA, usualmente recomendado ao menos semanalmente em períodos de maior risco. São limitações conhecidas:

- Falsos-positivos: reação cruzada com antibióticos (amoxicilina, piperacilina-tazobactam) e outros fungos (*Histoplasma*, *Blastomyces*, *Paecilomyces*); fluidos contendo gluconato de sódio (Plamalyte®); fontes dietéticas de galactomanana; pacientes com pneumonia aspirativa.
- Falsos-negativos: decorrentes da utilização de antifúngicos ou anticorpos anti-*Aspergillus*.

Uma revisão da Cochrane publicada em 2015, que incluiu 44 estudos diagnósticos que avaliaram galactomanana sérica para detecção de aspergilose invasiva em 5.660 pacientes com neutropenia absoluta ou funcional, evidenciou uma sensibilidade de 82% e especificidade de 81% para o índice de densidade óptica de 0,5. Considerando uma prevalência de 11% de aspergilose provável e comprovada na amostra, os valores preditivos positivo e negativo foram de 34,8% e 97,3%, respectivamente. É claro que, à medida que o *cut off* aumenta, a sensibilidade se reduz e a especificidade aumenta. O ensaio se comprovou mais acurado em pacientes hematológicos (neoplasias ou transplantados de medula óssea) que naqueles receptores de órgãos sólidos, conforme evidenciado por uma outra revisão sistemática mais antiga, publicada em 2006.

1,3-beta-D-glucana (1,3-BDG)

A 1,3-BDG é um carboidrato componente de paredes celulares de diversos fungos, liberado na circulação e em tecidos na vigência de infecção. Logo, se trata de um biomarcador inespecífico de infecção fúngica (*Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Scedosporium*, *Trichosporon* e *Pneumocystis jiroveci*).

Falsos-positivos são associados à exposição do paciente a produtos contendo celulose (gaze, filtros usados em hemodiálise ou na administração de imunoglobulina), à bacteremia por Gram-positivos e à reação cruzada com amoxicilina-clavulanato.

Uma revisão sistemática com 16 estudos e 2.979 pacientes com infecção fúngica invasiva comprovada ou com risco devido a neutropenia ou outra forma de imunossupressão evidenciou boa performance diagnóstica da 1,3-BDG. Em pacientes com infecção comprovada ou provável, a sensibilidade e a especificidade foram de 76,8% e 85,3%, respectivamente, enquanto a razão de verossimilhança positiva foi de 5,2 e a negativa foi de 0,27. De maneira semelhante, em uma coorte retrospectiva com 212 pacientes com neutropenia febril, um nível ≥ 80 pg/mL mostrou elevadas especificidade (93%) e razão de verossimilhança positiva (5,1) para infecção fúngica invasiva provável ou comprovada.

Procalcitonina (PCT)

Os níveis de procalcitonina podem estar elevados nas primeiras 24 horas do início da neutropenia febril em pacientes com bacteremia, sobretudo em infecções por Gram-negativos. Em um estudo de coorte com

90 episódios de neutropenia febril secundários a quimioterapia, foram coletadas PCT e PCR diariamente até o 4º dia e culturas na apresentação e entre o 3º e o 5º dias em caso de febre persistente. Os níveis de PCR não diferiram entre pacientes com ou sem identificação microbiológica, enquanto a PCT variou conforme explicitado na Tabela 3.

Métodos de imagem

A IDSA recomenda a realização de raio X de tórax como avaliação inicial de todo paciente com sinais e sintomas respiratórios. É fato que infecções pulmonares podem estar presentes mesmo na ausência de infiltrados identificáveis à radiografia. O raio X de tórax em pacientes sem sintomas localizatórios apresenta utilidade diagnóstica limitada em pacientes com neutropenia febril. Em uma coorte de 120 episódios de neutropenia febril, a radiografia evidenciou achados compatíveis com pneumonia em apenas 1,8% dos casos.

A adição de tomografia computadorizada (TC) de tórax em paciente com sinais e sintomas respiratórios, porém sem achados no raio X, é amplamente aconselhável. Em um estudo observacional em neutropenia febril em pacientes com leucemia mieloide aguda, anormalidades foram detectadas em 78% das radiografias e em 95% das TC. A informação advinda da TC alterou o manejo em 27,5% dos pacientes.

Outra situação em que a TC pode alterar o tratamento é em pacientes neutropênicos febris com suspeita de infecção fúngica invasiva. Um estudo retrospectivo incluiu 100 adultos com neutropenia febril em neoplasias hematológicas, todos com TC de tórax alteradas. O exame fora solicitado em contexto de febre persistente na vigência de antimicrobiano de amplo espectro ou de sintomas pulmonares. Os achados na TC levaram a mudança no tratamento antifúngico em 54% dos casos e suscitaram outros procedimentos diagnósticos, como broncoscopias e biópsias pulmonares, em 56%.

Líquido cefalorraquidiano (LCR)

Está indicado sempre na suspeita de meningite, com especial atenção à necessidade de transfusão de plaquetas para o procedimento se plaquetopenia importante (< 50.000/L). Vale ressaltar que pode ocorrer meningite na ausência de pleocitose liquórica.

A associação de febre e alteração do nível ou conteúdo da consciência é a alteração clínica mais frequente sugestiva de infecção do sistema nervoso central em pacientes neutropênicos. Uma análise retrospectiva dessas infecções, confirmadas por cultura ou coloração pelo Gram positivas ou diagnóstico *post-mortem*, evidenciou que mais de 90% dos casos apresentavam febre e alteração do *status* mental (letargia, confusão ou coma); somente 20% manifestavam cefaleia ou rigidez de nuca e 40% crises epilépticas. Na análise do LCR, 45% dos casos mostravam < 5 leucócitos/mL e somente 23% mais de 100 leucócitos/mL (Gram ou cultura positivas em 94%).

Lavado broncoalveolar (LBA)

A broncoscopia e o lavado broncoalveolar podem ser úteis no diagnóstico etiológico de pacientes com neutropenia febril e infiltrado pulmonar. Em uma coorte restrospectiva, o rendimento diagnóstico do LBA foi de 63% quando associado à análise do escarro. A broncoscopia alterou o manejo de 51% dos casos e os diagnósticos mais comuns foram pneumonia fúngica provável e hemorragia alveolar.

Uma revisão sistemática publicada em 2012 avaliou a galactomanana no LBA para diagnóstico de aspergilose invasiva em 3.344 pacientes com neoplasias hematológicas, transplantados, câncer de pulmão e outros fatores predisponentes. Conforme os critérios da *European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group*, 18% dos pacientes foram diagnosticados com aspergilose invasiva provável ou comprovada. O rendimento diagnóstico da galactomanana no LBA é exposto na Tabela 4.

TABELA 3 Performance da procalcitonina (PCT) para detecção de infecção de corrente sanguínea em neutropênicos febris

	PCT ≥ 0,5 ng/mL no 1º dia		PCT ≥ 2 ng/mL no 1º dia	
	Sensibilidade	Especificidade	Sensibilidade	Especificidade
Bacteremia de qualquer causa	57,1%	81%	23,8%	96,8%
Bacteremia por Gram-negativos	70%	77%	40%	95,9%

Adaptada de Koivula I, et al. Scand J Infect Dis. 2011.

TABELA 4 Performance diagnóstica da galactomanana no lavado broncoalveolar para distinguir aspergilose invasiva comprovada ou provável de possível ou ausente

Galactomana-LBA *cutoff*	Sensibilidade	Especificidade	Razão de verossimilhança positiva	Razão de verossimilhança negativa
0,5	87%	89%	8	0,15
1	86%	95%	17	0,15
1,5	85%	95%	17	0,12

Adaptada de Zou M, et al. PLoS One. 2012.

A reação em cadeia da polimerase (*polymerase chain reaction* – PCR) também é útil na identificação de espécies de *Aspergillus* no LBA de pacientes com risco de aspergilose pulmonar invasiva. Esse dado foi avaliado por uma revisão sistemática publicada em 2012, que analisou mais de 1.500 pacientes e evidenciou excelente performance diagnóstica, com sensibilidade e especificidade de 90,2% e 96,4%, respectivamente.

Outros exames

A IDSA recomenda cultura de urina conforme indicação clínica, se sinais e sintomas sugestivos de infecção do trato urinário, se uso de cateteres vesicais ou achados anormais na urina 1.

Quanto a pacientes com diarreia, está indicada a pesquisa de *Clostridium dificiile* (toxina A e B nas fezes). Na ausência de história de exposição, a pesquisa para agentes bacterianos ou parasitológicos não é rotina.

ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

A avaliação do risco de complicações confere informações importantes a respeito da via de administração do antimicrobiano (oral ou intravenoso), do local de tratamento (internado ou domiciliar) e da sua duração, além, obviamente, de oferecer uma capacidade de predição prognóstica.

Pacientes de alto risco são definidos por (qualquer um dos abaixo):

- Critérios clínicos:
  - Neutropenia prolongada predita (> 7 dias de duração) e profunda (neutrófilos ≤ 100 células/mm³) após quimioterapia citotóxica.
  - Condições clínicas exuberantes, como hipotensão, pneumonia, dor abdominal nova ou alterações neurológicas.
  - Alterações hepáticas ou disfunção renal.
- Escore MASCC (*Multinational Association for Supportive Care in Cancer*) < 21 pontos.

Pacientes de baixo risco, por exclusão, são os seguintes (todas as condições abaixo):

- Critérios clínicos:
  - Neutropenia breve predita (≤ 7 dias).
  - Sem alterações clínicas importantes.
  - Função hepática e renal adequadas e estáveis.
- Escore MASCC ≥ 21 pontos.

Com base em dois estudos de coorte prognósticos, nos quais se analisaram 756 pacientes acometidos pelo 1º episódio de neutropenia febril pós-quimioterapia, foi identificada uma prevalência de 15% de complicações sérias na coorte de derivação e 19% na de validação. Na análise multivariada, foi proposto um modelo preditor de acordo com as variáveis associadas a desfechos desfavoráveis, conhecido como MASCC (*Multinational Association for Supportive Care in Cancer*). Uma pontuação ≥ 21 correlacionou-se com baixo risco, com sensibilidade de 71%, especificidade de 68%, valor preditivo positivo de 91% e valor preditivo negativo de 36%. O escore é apresentado na Tabela 5. Um estudo subsequente publicado em 2004 corroborou a boa performance para predição de complicações do MASCC em neoplasias sólidas e atentou para o fato de que todos os pacientes em que o escore estratificou inadequadamente tiveram pontuação entre 19 e 21.

Em 2015, foi proposto um novo modelo para predição de risco de complicações graves em pacientes neutropênicos febris com tumores sólidos aparentemente estáveis clinicamente, conhecido como CISNE (*Clinical Index of Stable Febril Neutropenia*), esquematizado na Tabela 6. Estabilidade clínica foi definida pela ausência dos seguintes fatores: disfunção orgânica aguda, descompensação de disfunção crônica, choque séptico, hipotensão, infecções graves conhecidas ou qualquer outra complicação que requeresse internação hospitalar independente da neutropenia febril.

TABELA 5 Escore MASCC (*Multinational Association for Supportive Care in Cancer*)

MASSC		Pontos
Intensidade dos sintomas	Assintomático	5
	Sintomas leves	5
	Sintomas moderados ou graves	3
Ausência de hipotensão		5
Ausência de doença pulmonar obstrutiva crônica		4
Tumor sólido ou neoplasia hematológica sem infecção fúngica prévia		4
Ausência de desidratação		3
Não hospitalizado ao aparecimento da febre		3
Idade abaixo de 60 anos		2

TABELA 6 Escore CISNE (*Clinical Index of Stable Febril Neutropenia*)

CISNE	Pontos
Performance status do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2[1]	2
Hiperglicemia induzida por estresse[2]	2
Doença pulmonar obstrutiva crônica[3]	1
Doença cardiovascular crônica[4]	1
Mucosite grau ≥ 2 pelo National Cancer Institute[5]	1
Monócitos < 200 células/UL	1

1. ECOG ≥ 2 = capaz de autocuidado, porém sem atividades de trabalho e permanece > 50% do dia fora da cama.
2. Glicose inicial ≥ 121 mg/dL, ou ≥ 250 mg/dL em diabéticos ou em usuários de corticosteroides.
3. Enfisema, bronquite crônica, redução dos volumes expiratórios forçados ou terapia com um dos demais: corticosteroides, O_2 suplementar ou broncodilatadores.
4. História de doença cardiovascular: insuficiência cardíaca, cardiomiopatia, miocardiopatia hipertensiva, arritmias, doença valvar, outras cardiomiopatias estruturais, *cor pulmonale*. Exclui história de episódio único de fibrilação atrial.
5. Eritema doloroso, edema, ulcerações irregulares ou pseudomembranas ou dor suficiente para modificação de dieta.

A prevalência de complicações graves na coorte de validação foi:
- Classe 1 (0 ponto): 1,1%.
- Classe 2 (1-2 pontos): 6,2%.
- Classe 3 (≥ 3 pontos): 36%.

Ahn S et al. analisaram retrospectivamente 571 pacientes admitidos em três emergências oncológicas terciárias nos EUA, Reino Unido e Coreia do Sul. O desfecho primário avaliado foi a ocorrência de complicações graves e objetivou-se comparar a performance do MASCC e do CISNE. Os investigadores observaram que ambos apresentam bom poder discriminatório para identificação do paciente de baixo risco (AUROC 0,681 para o CISNE e 0,772 para o MASCC, p = 0,0024). O MASCC, na qualidade de um índice originalmente desenvolvido para este fim, apresenta alta sensibilidade, mas baixa especificidade. O CISNE, delineado para predizer complicações maiores em pacientes com tumores sólidos aparentemente estáveis, evidenciou alta especificidade, porém baixa sensibilidade na predição do curso clínico de pacientes de baixo risco. O estudo corrobora o uso de ambos com adjuvantes na decisão clínica de tratamento em regime não hospitalar. A Tabela 7 mostra a estatística descritiva do CISNE e do MASCC para identificação de baixo risco de complicação.

TRATAMENTO

Em linhas gerais, as recomendações da IDSA podem ser resumidas da seguinte forma:

- Pacientes de alto risco requerem internação para antibioticoterapia parenteral:
  - Monoterapia com betalactâmico antipseudomonas:
    - Cefepime 2 g IV 8/8 horas.
    - Piperacilina-tazobactam 4,5 g IV 8/8 horas.
    - Imipenem-cilastina 500 mg IV 6/6 horas.
    - Meropenem 1 g IV 8/8 horas.
  - Vancomicina não é recomendada no manejo inicial. Indicações específicas são:

TABELA 7 Performance do CISNE e do MASCC na identificação de pacientes de baixo risco

Ferramenta	Sens	Esp	VPP	VPN	RVS+	RVS–
CISNE	12,39%	96,64%	93,33%	22,50%	3,69	0,91
MASCC	93,36%	26,89%	82,91%	51,61%	1,28	0,25

Sens: sensibilidade; Esp: especificidade; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; RVS+: razão de verossimilhança positiva; RVS–: razão de verossimilhança negativa.
Adaptada de Ahn S. et al. Support Care Cancer, 2018.

- Instabilidade hemodinâmica.
- Suspeita de infecção relacionada a cateter.
- Infecção de pele e partes moles.
- Pneumonia.
  Obs.: considerar em pacientes com mucosite cultura prévia positiva para germe sensível somente a vancomicina ou em profilaxia com quinolonas.

– Modificações no esquema inicial são feitas se:
  - Instabilidade hemodinâmica.
  - Suspeita ou documentação de microrganismo multidroga-resistente.
  - Epidemiologia local.
  - Ajuste conforme sinais, sintomas ou provas complementares que localizam o foco.

– Terapia antifúngica não é recomendada no manejo inicial. Deve ser considerada nas seguintes condições:
  - Instabilidade hemodinâmica após doses iniciais da terapia empírica adequada.
  - Persistência de febre após 4-7 dias de terapia empírica antibacteriana e duração da neutropenia esperada para além de 7 dias.
  - TC de tórax ou de seios da face sugestiva de infecção fúngica.
  - Outros indicadores sugestivos de infecção fúngica:
  - Cultura positiva para fungo em qualquer sítio.
  - Biomarcadores positivos (galactomanana ou 1,3-BDG).

- A pacientes de baixo risco, podem ser assegurados tratamento inicial oral ou endovenoso, em regime ambulatorial ou em internação:
  – Terapia empírica por via oral:
    - Ciprofloxacino 750 mg 12/12 horas + amoxicilina-clavulanato 500/125 mg 8/8 horas.
    - Esquemas alternativos, embora menos estudados:
      - o Monoterapia com fluorquinolonas (ciprofloxacino ou levofloxacino).
      - o Ciprofloxacino + clindamicina.
    - Pacientes em profilaxia com fluorquinolonas não devem receber esquema oral empírico com essas drogas.
  – A prescrição empírica de antifúngicos não é recomendada.
  – A persistência de febre ou sinais e sintomas sugestivos de piora indica internação hospitalar independente da terapia inicial.
- A utilização de fatores estimuladores de colônia não é rotineiramente recomendada pela IDSA, mas a ASCO (American Society of Clinical Oncology) orienta seu uso em alguns pacientes de alto risco.

Evidências recentes do tratamento antimicrobiano empírico no alto risco

A monoterapia com betalactâmicos de amplo espectro apresenta desfechos semelhantes. Uma revisão sistemática de 88 ensaios clínicos com mais de 17 mil pacientes, cujo desfecho primário foi mortalidade de qualquer causa em 30 dias, não identificou diferença estatística em pacientes tratados com cefepime, comparado a pacientes conduzidos com outros esquemas.

Ao se comparar o efeito da monoterapia com a associação com aminoglicosídeos, os resultados quanto à sobrevida não diferem. Contudo, a combinação de drogas acarreta maior incidência de eventos adversos. Essa observação é clara em revisão da Cochrane de 2013. Os investigadores incluíram 71 ensaios clínicos randomizados que avaliaram monoterapia com betalactâmicos *vs.* associação com aminoglicosídeos. A monoterapia se associou a menor risco de eventos adversos (RR 0,87 – IC 95% 0,81-0,94, com incidência de 26,7% na terapia combinada), menor risco de nefrotoxicidade (RR 0,31 – IC 95% 0,15-0,63, com incidência de 3,4%

na terapia combinada) e potencial redução na superinfecção por fungos (RR 0,7 – IC 95% 0,49-1).

A adição de cobertura inicial para Gram-positivos não reduz a mortalidade ou a taxa de falência de tratamento (desconsiderando-se as modificações de terapia empírica inicial conforme evolução) em pacientes com neutropenia febril associada a câncer. Esses achados são corroborados por outra grande revisão da Cochrane publicada em 2017, que incluiu 14 ensaios clínicos randomizados, com mais de 2.700 pacientes e comparou terapia empírica anti-Gram-positivos *vs.* tratamento padrão.

Um ensaio clínico recente, de 2018, incluiu 123 adultos transplantados de medula óssea ou em quimioterapia de indução ou consolidação e randomizou para tratamento de neutropenia febril com infusão estendida (4 horas) *vs.* infusão em *bolus* (30 minutos) de betalactâmicos IV a cada 8 horas. Os antimicrobianos utilizados foram piperacilina-tazobactam, ceftazidima e meropenem. O desfecho primário foi a resposta no 4º dia, definida por resolução da febre por mais de 24 horas, hemoculturas estéreis, resolução dos sinais e sintomas da infecção e manutenção do esquema antimicrobiano original. A resposta adequada foi de 74,4 *vs.* 55,1% em favor do grupo com infusão estendida (p = 0,044, NNT 6).

Antibiótico oral para pacientes de baixo risco

Evidências robustas apontam para a efetividade semelhante de esquemas orais comparados a endovenosos em pacientes de baixo risco. Em revisão sistemática da Cochrane datada de 2013 foram incluídos 22 ensaios clínicos randomizados que compararam antibióticos VO (inicial ou após curto curso EV) *vs.* EV em mais de 2.300 pacientes que obedeciam a todos os seguintes critérios: estabilidade hemodinâmica e ausência de leucemia aguda, disfunção orgânica, pneumonia, infecção de cateter ou infecção grave de partes moles. Não foram encontradas diferenças em mortalidade ou na taxa de falência do tratamento. Os eventos adversos, em sua maioria gastrointestinais, foram mais frequentes com drogas VO. O esquema ótimo não foi estabelecido, mas a maioria dos *trials* incluiu quinolona isolada ou em combinação.

Um ensaio clínico interessante com interrupção precoce randomizou 341 pacientes de baixo risco para receberem monoterapia com moxifloxacino 400 mg VO 12/12 horas *vs.* combinação de ciprofloxacino 750 mg VO 12/12 h + amoxicilina-clavulanato 1.000 mg VO 12/12 h, por ≥ 5 dias após resolução da infecção. O planejamento inicial era o recrutamento de 530 pacientes, porém houve interrupção pela lentificação de novas inclusões. Não houve diferença quanto à taxa de sucesso terapêutico ou à incidência de eventos adversos, bem como o tempo para defervescência da febre e mediana da duração de tratamento.

Modificação da terapia inicial

Considera-se a alteração do esquema inicial em pacientes de alto risco para infecção por microrganismos resistentes, especialmente em condição clínica instável, ou se hemoculturas com crescimento bacteriano com suspeita de resistência. Os principais fatores de risco incluem infecção ou colonização prévias e tratamento hospitalar com elevadas taxas de endemicidade para MDR.

Os microrganismos MDR e as opções de antimicrobiano mais amplamente utilizadas são:

- *Staphylococcus aureus methicilin-resistant* (MRSA): considerar adição precoce de vancomicina, linezolida ou daptomicina.
- *Enterococcus* resistente a vancomicina (VRE): considerar adição precoce de linezolida ou daptomicina.
- Gram-negativos produtores de *extended-spectrum beta-lactamase* (ESBL): considerar utilização precoce de carbapenêmico.
- *Kleibsiella pneumoniae* carbapenemase: considerar utilização precoce de polimixina/colistina.

A IDSA faz algumas ressalvas importantes que orientam essas modificações:

- Dados clínicos e microbiológicos devem guiar a mudança do esquema inicial.
- Febre persistente inexplicada em pacientes estáveis raramente requer, isoladamente, alteração na terapia empírica.
- A documentação clínica e/ou microbiológica da infecção suscita a cobertura antimicrobiana adequada para o sítio e para a suscetibilidade do microrganismo.
- Considera-se a interrupção da vancomicina ou de qualquer outra cobertura para Gram-positivos caso, após 48 horas, não haja evidência de infecção desse perfil de microrganismos.
- A cobertura pode ser ampliada para Gram-negativos, Gram-positivos, fungos e anaeróbios

em pacientes instáveis hemodinamicamente após doses do esquema padrão inicial.

- Terapia empírica antifúngica em casos de alto risco é considerada se febre persistente após 4-7 dias de antibiótico de amplo espectro e ausência de identificação de fonte do quadro febril após adequada investigação ou suspeita de infecção fúngica (achados de imagem ou biomarcadores sugestivos).
- Pacientes de baixo risco que iniciaram antibióticos EV ou VO no ambiente hospitalar podem ter seu esquema simplificado se estabilidade clínica:
  - Troca de EV para VO no paciente estável com adequada condição de absorção gastrointestinal.
  - Pacientes internados de baixo risco podem ser transicionados para tratamento domiciliar IV ou VO se seguimento diário assegurado.
  - A readmissão hospitalar é recomendada a qualquer paciente ambulatorial que persista com febre por mais de 48 horas e o manejo deve ser realizado como grupo de alto risco.

Antifúngicos

As recomendações da IDSA para terapia antifúngica empírica em pacientes com câncer e neutropenia febril são:

- Alto risco:
  - Considerar terapia empírica e avaliação diagnóstica para infecção invasiva se persistência de febre por mais de 4-7 dias de antimicrobianos de amplo espectro em pacientes cuja expectativa de neutropenia seja maior que 7 dias.
  - Esquemas possíveis:
    - Voriconazol 6 mg/kg IV 12/12 h por 24 h, seguido de 4 mg/kg IV 12/12 h.
    - Anfotericina B lipossomal 3-5 mg/kg/dia.
    - Equinocandinas:
      - Micafungina 100-150 mg IV 24/24 h.
      - Caspofungina 70 mg IV por 24 h, seguido de 50 mg/dia.
    - Esquemas alternativos com triazóis:
      - Posaconazol 200 mg VO 6/6 h até estabilização, seguido por 400 mg 12/12 h.
      - Itraconazol.
  - Tratamento preemptivo é aceitável como alternativa à terapia empírica em pacientes de alto risco:
    - Considerar terapia antifúngica se qualquer um dos possíveis indicadores abaixo de infecção invasiva estiver presente:
      - Persistência ou recorrência de febre após 4-7 dias de anbiótico de amplo espectro mesmo se estabilidade clínica.
      - TC de tórax ou de seios da face sugestiva de infecção fúngica.
      - Marcadores séricos positivos (1,3-BDG ou galactomanana).
      - Isolamento fúngico em qualquer sítio (espécies de *Candida* ou *Aspergillus*).
- Baixo risco: uso rotineiro de terapia empírica antifúngica não é recomendado devido à baixa probabilidade de infecção invasiva.

Em 2016 foram publicadas as recomendações da IDSA para tratamento de candidíase invasiva em neutropênicos:

- Considerar remoção de cateteres de maneira individualizada.
- Exame oftalmológico dentro da primeira semana após recuperação neutrocítica.
- Tratamento por pelo menos 14 dias após primeira hemocultura negativa, resolução dos sinais e sintomas e da neutropenia.
- Esquemas recomendados:
  - Terapia inicial com equinocandina:
    - Caspofungina 70 mg IV por 24 h, seguido de 50 mg/dia.
    - Micafungina 100 mg IV 24/24 h.
    - Anidulafungina 200 mg IV por 24 h, seguido de 100 mg/dia.
  - Esquema alternativo com anfotericina B lipossomal 3-5 mg/kg/dia.
- Em pacientes menos críticos, sem exposição recente azólicos:
  - Fluconazol 800 mg (12 mg/kg) VO ou IV em dose de ataque, seguido de 400 mg (6 mg/kg) VO ou IV 1 x/dia.
    - O fluconazol VO possui 90% da biodisponibilidade do EV.
    - Pode ser utilizado como opção de *step down* em neutropenia persistente em

pacientes clinicamente estáveis e com hemoculturas negativas.

- Voriconazol 400 mg (6 mg/kg) 12/12 h por 2 dias, seguido de 200-300 mg (3-4 mg/kg) 12/12 h.
  - Recomendado quando é necessária cobertura adicional contra leveduras.
  - Reduzir dose em pacientes com disfunção hepática.Pode ser utilizado como opção de *step down* em neutropenia persistente em pacientes clinicamente estáveis e com hemoculturas negativas.

A estratégia de tratamento preemptivo pode se associar a menor utilização de antifúngicos comparada à terapia empírica, sem diferença de mortalidade relacionada à infecção fúngica invasiva em pacientes neutropênicos febris de alto risco. É o que aponta uma revisão sistemática recente em 1.506 pacientes, cujos *triggers* para tratamento preemptivo foram: hemocultura positiva, uma ou duas dosagens positivas para galactomanana, PCR positivo ou febre persistente associada a achados clínicos ou radiológicos compatíveis com infecção fúngica invasiva.

Um ensaio clínico randomizado incluiu mais de 1.000 pacientes neutropênicos com febre persistente após 96 horas de antibioticoterapia empírica e comparou a terapia com caspofungina *vs.* anfotericina B lipossomal. O estudo não evidenciou diferença quanto às taxas de sucesso do tratamento, porém a caspofungina se associou a menor nefrotoxicidade, reações infusionais e eventos adversos. Dessa forma, parece ser uma droga mais bem tolerada e tão efetiva quanto.

Comparações frequentes na literatura são relatadas entre formulação lipossomal e convencional de anfotericina B. A lipossomal, de fato, se associou a menor mortalidade secundária à infecção fúngica (RR 0,44 – IC 95% 0,21-0,92), conforme relatado por revisão da Cochrane em quase 2.000 pacientes. Essa diferença, entretanto, não foi encontrada ao se analisar mortalidade geral. Outra preocupação remete à conhecida maior nefrotoxidade e risco de reações infusionais da formulação deoxicolato.

Outra dúvida usual envolve a utilização de fluconazol empírico em paciente com neutropenia febril. Esse dado foi avaliado por uma coorte retrospectiva na qual se documentou uma elevada taxa de falência de tratamento (41%) com a droga, sobretudo em pacientes com neoplasia hematológica.

Fatores estimuladores de colônia

O consenso da IDSA não recomenda o uso rotineiro de fatores estimuladores de colônia em pacientes com neutropenia febril. Já as recomendações da American Society of Clinical Oncology de 2015 incluem:

- Considerar em pacientes de alto risco para complicações associadas à infecção ou que apresentam fatores preditores de desfechos desfavoráveis, como:
  - Expectativa de neutropenia profunda (< 100 células/mm³) e prolongada (> 10 dias).
  - Maiores que 65 anos.
  - Doença primária não controlada.
  - Pneumonia.
  - Disfunção orgânica múltipla.
  - Infecção fúngica invasiva.
  - Paciente hospitalizado no advento da febre.
- Evitar em pacientes em tratamento quimioterápico e radioterápico concomitantes, especialmente envolvendo o mediastino

O benefício da utilização de fatores estimuladores de colônias é controverso. Evidências apontam para possível redução na duração de internação, no tempo necessário para suspensão dos antibióticos e no tempo de recuperação neutrocítica, porém sem impacto na mortalidade.

Transfusão de neutrófilos

Uma revisão sistemática de 10 ensaios clínicos randomizados, com total de 587 pacientes, avaliou o efeito da transfusão adjuvante de granulócitos em pacientes neutropênicos com infecção refratária ao tratamento antimicrobiano, sobretudo em casos hematológicos. Não se observou redução da mortalidade em 30 dias (RR 0,75, IC 95% 0,54-1,04). Porém, o subgrupo que recebeu transfusão de granulócitos em altas doses (≥ 10^{10} células) apresentou menor mortalidade (RR 0,7, IC 95% 0,49-0,99). A limitada meia-vida dos neutrófilos, ausência de consenso a respeito do benefício e potenciais eventos adversos são exemplos de limitações para a utilização rotineira desta abordagem.

Local do tratamento

Para auxílio na decisão quanto ao tratamento hospitalar ou ambulatorial da neutropenia febril, a IDSA recomenda:

- Estratificação adequada de risco na iminência da febre.

- Pacientes de alto risco estratificados clinicamente ou pelo MASCC devem ser conduzidos em regime de internação hospitalar.
- O tratamento com drogas VO e/ou ambulatorial pode ser considerado em um subgrupo de pacientes de baixo risco que obedeçam integralmente aos seguintes critérios:
  - Expectativa de resolução da neutropenia dentro de 7 dias.
  - Ausência de comorbidades clínicas ativas.
  - Função hepática e renal estáveis.
  - MASCC ≥ 21.

Seguimento do tratamento

Em pacientes com infecção documentada clinicamente e microbiologicamente, orienta-se:

- Duração baseada na infecção específica diagnosticada.
- 10-14 dias de antibioticoterapia é recomendada para o tratamento da maioria das bacteremias, infecção de partes moles e pneumonias.
- Considerar redução do espectro da cobertura após defervescência e transição por via oral na ausência de eventos adversos gastrointestinais.
- Antibioticoterapia adequada deve ser continuada ao menos até contagem absoluta de neutrófilos ≥ 500 células/mm³ ou o tempo necessário para melhora clínica e ausência de infecção garantidas.

Nos casos em que a febre é inexplicada, continuar o esquema até concreta recuperação medular, ou seja, defervescência ≥ 2 dias e neutrófilos ≥ 500 células/mm³.

PROGNÓSTICO

Relatos apontam que a mortalidade relacionada à infecção em pacientes com tumores sólidos é próxima de 2%. Para neoplasias hematológicas, ao redor de 5%. Casos com bacteremia por Gram-positivos apresentam menor mortalidade que por Gram-negativos (5% *vs.* 18%, respectivamente).

A administração atrasada de terapia antimicrobiana adequada aumenta consideravelmente o risco de óbito. A IDSA recomenda que o intervalo máximo entre a admissão e o início da antibioticoterapia empírica seja de 31 minutos.

Uma coorte retrospectiva de mais de 400 pacientes apontou uma mortalidade de quase 50% em neutropenia febril associada a sepse ou choque séptico. Os fatores associados a pior prognóstico foram idade avançada, necessidade de vasopressores, comorbidades agudas não infecciosas e disfunção hepática, neurológica ou respiratória.

O MASCC está associado a desfechos desfavoráveis. Em pacientes com pontuação < 21, a taxa de óbito associada à infecção é de 12,5% e 0% naqueles ≥ 21. Dois terços dos pacientes com > 15 pontos evoluem a óbito em até 30 dias.

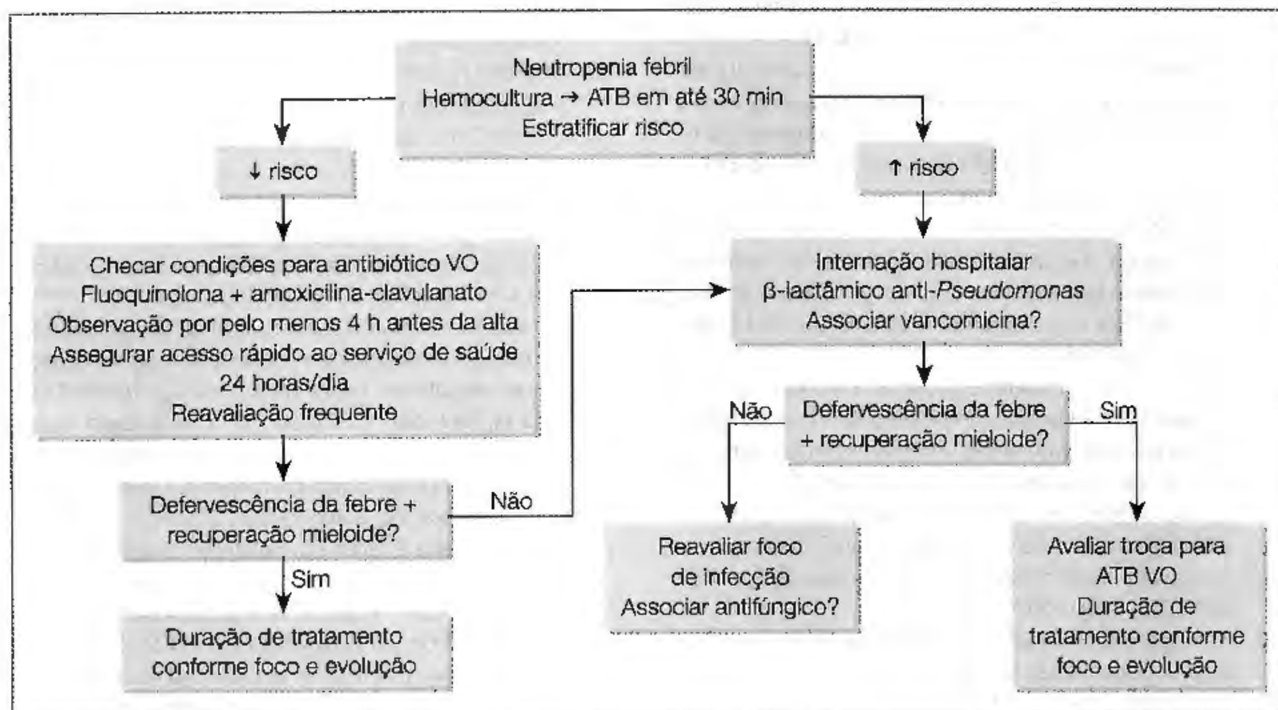


FIGURA 1 Neutropenia febril.
ATB: antibioticoterapia.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Ahn S, Rice TW, Yeung SJ, et al. Comparison of the MASCC and CISNE scores for identifying low-risk neutropenic fever patients: analysis of data from three emergency departments of cancer centers in three continents. Support Care Cancer. 2018 May;26(5):1465-70.
2. Avni T, Levy I, Sprecher H, et al. Diagnostic accuracy of PCR alone compared to galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: a systematic review. J Clin Microbiol. 2012 Nov;50(11):3652-8.
3. Beyar-Katz O, Dickstein Y, Borok S, et al. Empirical antibiotics targeting gram-positive bacteria for the treatment of febrile neutropenic patients with cancer. Cochrene Database Syst Rev. 2017 Jun 3;6:CD003914.
4. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. Ann Intern Med. 1966 Feb;64(2):328-40.
5. Botero Aguirre JP, Restrepo Hamid AM. Amphotericin B deoxycholate versus liposomal amphotericin B: effects on kidney function. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Nov 23;(11):CD010481.
6. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Virizuela Echaburu J, et al. Prediction of serious complications in patients with seemingly stable febrile neutropenia: validation of the Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia in a prospective cohort of patients from the FINITE study. J Clin Oncol. 2015 Feb 10;33(5):465-71.
7. Chen K, Wang Q, Pleasants RA, et al. Empiric treatment against invasive fungal diseases in febrile neutropenic patients: a systematic review and network meta-analysis. BMC Infect Dis. 2017 Feb 20;17(1):159.
8. Estcourt LJ, Stanworth SJ, Hopewell S, et al. Granulocyte transfusions for treating infections in people with neutropenia or neutrophil dysfunction. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Apr 29;4:CD005339.
9. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2011 Feb 15;52(4):e56-93.
10. Fung M, Kim J, Marty FM, et al. Meta-analysis and cost comparison of empirical versus pre-emptive antifungal strategies in hematologic malignancy patients with high--risk febrile neutropenia. PLoS One. 2015 Nov 10;10(11):e0140930.
11. Ho DY, Lin M, Schaenman J, et al. Yield of diagnostic procedures for invasive fungal infections in neutropenic febrile patients with chest computed tomography abnormalities. Mycoses. 2011 Jan;54(1):59-70.
12. Johansen HK, Gotzsche PC. Amphotericin B lipid soluble formulations versus amphotericin B in cancer patients with neutropenia. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Sep 4;(9):CD000969.
13. Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Ntziora F, et al. β-D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: a meta-analysis. Clin Infect Dis. 2011 Mar 15;52(6):750-70.
14. Kern WV, Marchetti O, Drgona L, et al. Oral antibiotics for fever in low-risk neutropenic patients with cancer: a double-blind, randomized, multicenter trial comparing single daily moxifloxacin with twice daily ciprofloxacin plus amoxicillin/clavulanic acid combination therapy – EORTC infectious diseases group trial XV. J Clin Oncol. 2013 Mar 20;31(9):1149-56.
15. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. J Clin Oncol. 2000 Aug;18(16):3038-51.
16. Koivula I, Hämäläinen S, Jantunen E, et al. Elevated procalcitonin predicts Gram-negative sepsis in haematological patients with febrile neutropenia. Scand J Infect Dis. 2011 Jul;43(6-7):471-8.
17. Koo S, Bryar JM, Page JH, et al. Diagnostic performance of the (1-->3)-beta-D-glucan assay for invasive fungal disease. Clin Infect Dis. 2009 Dec 1;49(11):1650-9.
18. Lamoth F, Cruciani M, Mengoli C, et al. β-Glucan antigenemia assay for the diagnosis of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: a systematic review and meta-analysis of cohort studies from the Third European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-3). Clin Infect Dis. 2012 Mar 1;54(5):633-43.
19. Leeflang MM, Debets-Ossenkopp YJ, Wang J, et al. Galactomannan detection for invasive aspergillosis in immunocompromised patients. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Dec 30;(12):CD007394.
20. Legrand M, Max A, Peigne V, et al. Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock. Crit Care Med. 2012 Jan;40(1):43-9.
21. Littlewood TJ, Clarke RT, Jenyon T, van Hamel Parsons V, King AJ. Neutropenic sepsis: management and complications. Clin Med. 2013 Apr;13(2):185-7.
22. Lukes SA, Posner JB, Nielsen S, Armstrong D. Bacterial infections of the CNS in neutropenic patients. Neurology. 1984 Mar;34(3):269-75.
23. Mhaskar R, Clark OA, Lyman G, et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Oct 30;(10):CD003039.
24. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2016 Feb 15;62(4):e1-50.
25. Patsios D, Maimon N, Chung T, et al. Chest low-dose computed tomography in neutropenic acute myeloid leukaemia patients. Respir Med. 2010 Apr;104(4):600-5.
26. Paul M, Dickstein Y, Schlesinger A, et al. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jun 29;(6):CD003038.
27. Peikert T, Rana S, Edell ES. Safety, diagnostic yield, and therapeutic implications of flexible bronchoscopy in patients with febrile neutropenia and pulmonary infiltrates. Mayo Clin Proc. 2005 Nov;80(11):1414-20.
28. Ram R, Halavy Y, Amit O, et al. Extended versus bolus infusion of broad spectrum β-lactams for febrile neutropenia: an unblinded randomized trial. Clin Infect Dis. 2018 Mar 28.

29. Stoma I, Karpov I, Milanovich N, et al. Risk factors for mortality in patients with bloodstream infections during the pre-engraftment period after hematopoietic stem cell transplantation. Blood Res. 2016 Jun;51(2):102-6.
30. Talcott JA, Yeap BY, Clark JA, et al. Safety of early discharge for low-risk patients with febrile neutropenia: a multicenter randomized controlled trial. J Clin Oncol. 2011 Oct 20;29(30):3977-83.
31. Tan BH, Low JG, Chlebicka NL, et al. Galactomannan--guided preemptive vs. empirical antifungals in the persistently febrile neutropenic patient: a prospective randomized study. Int J Infect Dis. 2011 May;15(5):e350-6.
32. Taur Y, Pamer EG. The intestinal microbiota and susceptibility to infection in immunocompromised patients. Curr Opin Infect Dis. 2013 Aug;26(4):332-7.
33. van Vliet MJ, Harmsen HJ, de Bont ES, Tissing WJ. The role of intestinal microbiota in the development and severity of chemotherapy-induced mucositis. PLoS Pathog. 2010 May 27;6(5):e1000879.
34. Vidal L, Ben Dor I, Paul M, et al. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Oct 9;(10):CD003992.
35. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. Clin Infect Dis. 2005 Apr 1;40 Suppl 4:S240-5.
36. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2008 Feb 1;46(3):327-60.
37. Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. N Engl J Med. 2004 Sep 30;351(14):1391-402.
38. Wingard JR. Have novel serum markers supplanted tissue diagnosis for invasive fungal infections in acute leukemia and transplantation? Best Pract Res Clin Haematol. 2012 Dec;25(4):487-91.
39. Yu DT, Seger DL, Peterson JF, et al. Fluconazole for empiric antifungal therapy in cancer patients with fever and neutropenia. BMC Infect Dis. 2006 Dec 5;6:173.
40. Zou M, Tang L, Zhao S, et al. Systematic review and meta-analysis of detecting galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosing invasive aspergillosis. PLoS One. 2012;7(8):e43347.

101

Transfusão de hemocomponentes e reações transfusionais agudas

Braian Valério Cassiano de Castro
Júlio César Garcia de Alencar
Lucas Oliveira Marino

Pontos importantes

- Nenhum critério isolado deve ser utilizado como definidor de indicação de transfusão de hemácias.
- Para a maioria dos pacientes clínicos e cirúrgicos hemodinamicamente estáveis considera-se transfusão de hemácias a partir de níveis de hemoglobina abaixo de 7 a 8 g/dL.
- Uma unidade de concentrado de hemácias aumenta o hematócrito em aproximadamente 3% e a hemoglobina em aproximadamente 1 g/dL.
- A transfusão de plaquetas pode ser realizada para a profilaxia ou para o tratamento de hemorragias.
- Recomenda-se, na transfusão profilática de plaquetas, a dose de uma unidade de plaqueta randômica para cada 10 kg de peso. Na transfusão terapêutica, uma unidade para cada 5 a 10 kg.
- A utilização de 10-20 mL de plasma fresco congelado (PFC) por quilo de peso aumenta em 20% a 30% os níveis dos fatores de coagulação, chegando geralmente a níveis hemostáticos.
- Reações transfusionais agudas (RTA) variam desde condições clinicamente benignas até ameaçadoras à vida.
- Os sinais e sintomas iniciais de uma RTA não distinguem as condições benignas, como urticária, hipotermia, hipocalcemia, hemólise não imune e reação febril não hemolítica, daquelas graves, como TRALI (*transfusion-related acute lung injury*), TACO (*transfusion-associated circulatory overload*), reação hemolítica aguda, sepse e anafilaxia.

TRANSFUSÃO DE HEMÁCIAS

Introdução

A maior parte do oxigênio entregue às células está ligada à hemoglobina nos eritrócitos. Assim, pacientes com anemia, ou seja, com diminuição da quantidade de hemoglobina ou de eritrócitos, apresentam redução da oferta tecidual de oxigênio.

As principais considerações fisiológicas para os pacientes anêmicos são: 1. a quantidade de oxigênio entregue aos tecidos; e 2. se os mecanismos compensatórios para manter o suprimento de oxigênio se tornarão insuficientes ou deletérios.

A entrega de oxigênio (DO_2) é determinada pela fórmula: DO_2 = débito cardíaco (DC) × conteúdo arterial de oxigênio (CaO_2).

Em pacientes saudáveis, a DO_2 pode ser aumentada pela elevação do DC (aumentando-se a frequência cardíaca ou o volume sistólico). No entanto, em pacientes gravemente doentes, o DO_2 pode se tornar mais dependente do CaO_2.

Há uma grande reserva fisiológica na oferta de oxigênio tecidual, já que a taxa de entrega normalmente excede em 4 vezes o consumo. Assim, se o volume intravascular for mantido e o estado cardiovascular não for prejudicado durante um sangramento, o fornecimento de oxigênio será adequado até que o hematócrito caia abaixo de 10%, pois o aumento do débito cardíaco, o desvio da curva de dissociação oxigênio-hemoglobina e o aumento da extração de oxigênio podem compensar a diminuição do conteúdo arterial de oxigênio.

Determinar qual nível de hemoglobina é adequado em cenários clínicos individuais tem sido o objetivo de um grande número de estudos clínicos nos últimos 30 anos. A transfusão de eritrócitos é usualmente administrada a pacientes com doenças subjacentes, e existe a preocupação de que os mecanismos compensatórios possam ser prejudicados e prejudicar pacientes críticos, particularmente pacientes com doença cardiovascular subjacente.

Durante anos, foi argumentado que o risco de piora clínica poderia justificar a transfusão de eritrócitos profilática em pacientes críticos para manter uma hemoglobina maior ou igual a 10 g/dL. No entanto, faltam dados a favor desse alvo. Ao contrário, estudos multicêntricos randomizados controlados indicam que, comparados com uma meta de hemoglobina de 10 g/dL, valores de hemoglobina alvo de 7 a 8 g/dL estão associados a resultados equivalentes ou melhores na maioria das populações de pacientes.

Indicação

Aproximadamente 11 milhões de unidades de concentrados de hemácias são transfundidas anualmente nos Estados Unidos, o que torna a transfusão de hemácias uma das mais frequentes intervenções na prática médica. As hemácias são tipicamente transfundidas como um concentrado, embaladas com uma solução conservante (hematócrito, 60%) que permite até 42 dias de armazenamento refrigerado. Desde 1988 os Institutos Nacionais de Saúde (em inglês: *National Institutes of Health*, NIH) recomendam que nenhum critério isolado deve ser utilizado como definidor de indicação de hemotransfusão de glóbulos vermelhos e que múltiplos fatores relacionados ao estado clínico do paciente e a necessidade de oxigênio deveriam ser considerados.

Para a maioria dos pacientes clínicos e cirúrgicos hemodinamicamente estáveis, sugerimos considerar transfusão de hemácias em pacientes com níveis de hemoglobina de 7 a 8 g/dL. Alguns pacientes podem tolerar um nível mais baixo de hemoglobina (Tabela 1). Ao indicar-se a transfusão deve-se lembrar que, em média, a transfusão de 1 unidade de concentrado de hemácias, que tem um volume de 350 mL, resulta em um aumento de hemoglobina de 1 g/dL, ou 3% do hematócrito em um adulto com volume sanguíneo estável.

Vários estudos sobre transfusão foram realizados em diferentes populações, como:

- Cirurgia cardíaca: em um estudo envolvendo pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, a mortalidade de 90 dias foi maior no grupo de transfusão restritiva do que no grupo de transfusão liberal (4,2% contra 2,6%), embora os resultados a curto prazo (mortalidade de 30 dias, infarto do miocárdio e outros) tenham sido semelhantes nos dois grupos.
- Síndrome coronariana aguda: em um estudo envolvendo 110 pacientes com doença cardíaca isquêmica aguda, ocorreram 7 óbitos no grupo de transfusão restritiva, em comparação com 1 morte no grupo de transfusão liberal, com sobrevida comparativa de 98% contra 87%, resultado com significância estatística. O limiar no grupo transfusão liberal era de 10 g/dL, enquanto o limiar transfusional no grupo restritivo era de 8 g/dL; a maioria dos autores recomenda um limiar entre 8 e 10 g/dL em pacientes com quadro de isquemia coronariana aguda.
- Pacientes com doença coronariana crônica e insuficiência cardíaca: o estudo FOCUS, que comparou limiares de 8 g/dL vs. 10 g/dL para transfusão de hemácias, não demonstrou diferença de mortalidade. Outro estudo com 936 pacientes com sangramento gastrointestinal demonstrou mortalidade de 3% com estratégia de transfusão liberal vs. 12% com a estratégia de transfusão restritiva entre pacientes com doença cardíaca isquêmica subjacente. Outro estudo com pacientes com doença cardiovascular ou fatores de risco cardíacos submetidos a cirurgia de correção de fratura do quadril demonstrou mortalidade semelhante com as estratégias de transfusão liberal e de transfusão restritiva (5,2% e 4,3%). O estudo TRICCS, que demonstrou diminuição de mortalidade em pacientes em unidade de terapia intensiva (UTI) com uma estratégia restritiva de transfusão, encontrou que, em pacientes com doença coronariana, ocorreram menos eventos cardiovasculares no grupo com limiar de transfusão maior. Uma metanálise de estudos em pacientes com doença cardiovascular não mostrou diferença na mortalidade entre os limiares de transfusão liberais e restritivos, mas um aumento no risco de infarto do miocárdio, síndrome coronariana aguda ou doença cardíaca associados a transfusão restritiva (4,5% *versus* 2,5%); um problema dessa metanálise é que não foram incluídos todos os estudos relevantes. Os pacientes com insuficiência cardíaca não foram avaliados em grandes estudos, mas o uso da eritropoietina para aumentar os limiares de Hb de 9-12 g/dL para 13 g/dL não melhorou desfechos nestes pacientes.
- Sangramento gastrointestinal: o maior estudo neste grupo de pacientes comparou uma estratégia transfusional com limiar de hemoglobina de 7 g/dL com uma estratégia de 9 g/dL.

Houve menor mortalidade e complicações no grupo com limiar maior para transfusão. Foram realizados no total três estudos em pacientes com sangramento gastrointestinal, envolvendo um total de 1.522 pacientes. Eles mostraram que a mortalidade foi menor com um limiar de transfusão restritivo do que com transfusão liberal. O ressangramento também foi menor com um limiar de transfusão restritivo (razão de risco de 0,54). A taxa de ressangramento no grupo de transfusão liberal pode ter sido maior devido ao aumento da pressão intravascular com um maior volume de líquido com a transfusão, levando a ruptura do trombo hemostático no local do vaso hemorrágico.

As diretrizes da Associação Americana de Bancos de Sangue recomendam os seguintes limiares para pacientes hemodinamicamante estáveis:

- Hb < 6 g/dL: transfusão indicada, exceto em circunstâncias excepcionais.
- Hb entre 6-7 g/dL: transfusão geralmente indicada.
- Hb entre 7-8 g/dL: transfusão pode ser apropriada em certas condições, como cirurgias ortopédicas ou cardíacas ou em pacientes com doença cardiovascular estável.
- Hb entre 8-10 g/dL: transfusão geralmente não indicada, podendo ser considerada em algumas circunstâncias, como pacientes com anemia sintomática, sangramento ou síndrome coronariana aguda.
- Hb > 10 g/dL: transfusão indicada apenas em circunstâncias especiais.

Exceto em casos de sangramento agudo, uma abordagem ideal seria restringir o uso de apenas 1 unidade de concentrado de hemácias com reavaliação clínica e dos níveis de hemoglobina. Uma potencial situação em que poderia ser indicada a transfusão de mais de 1 concentrado de hemácias em pacientes sem sangramento seriam níveis de hemoglobina abaixo de 4 g/dL. As nossas recomendações em relação às indicações de transfusão sanguíneas são apresentadas na Tabela 1.

As principais exceções ao uso de um limiar de 7 a 8 g/dL incluem:

- Pacientes sintomáticos podem ser transfundidos com níveis mais altos de hemoglobina para tratar os sintomas. Os sintomas de anemia podem incluir sintomas de isquemia miocárdica, hipotensão ortostática, taquicardia não responsiva à reposição de líquidos ou dispneia acentuada em repouso. A anemia crônica pode apresentar sintomas como irritabilidade, fraqueza e intolerância ao exercício. Esses sintomas são inespecíficos e muitas vezes não são considerados indicações suficientes para transfusão. Quando a transfusão é realizada em um paciente sintomático, é importante determinar se os sintomas melhoraram após a transfusão, porque isso pode orientar a tomada de próximas decisões de hemotransfusão.
- Pacientes com síndromes coronarianas agudas (SCA) não foram adequadamente avaliados em ensaios clínicos e podem requerer limiares mais altos para transfusão. Nossa sugestão é indicar transfusão quando a hemoglobina é < 8 g/dL, considerar transfusão quando a hemoglobina estiver entre 8 e 10 g/dL, e se o paciente tiver isquemia em andamento ou outros sintomas, manter a hemoglobina ≥ 10 g/dL.
- Para pacientes com insuficiência cardíaca (IC), sugerimos o uso de um limiar de hemoglobina de 7 a 8 g/dL em pacientes assintomáticos. A anemia sintomática deve ser tratada com transfusão em pacientes com hemoglobina < 10 g/dL, desde que os sintomas sejam suficientemente graves e estejam claramente relacionados à anemia. Quando a transfusão de hemácias é necessária em um paciente com IC, recomenda-se atenção cuidadosa ao estado volêmico, incluindo ajuste de diuréticos, conforme necessário, para evitar sobrecarga de volume.
- Trombocitopenia grave em pacientes com doenças onco-hematológicas com risco de hemorragia e anemia dependente de transfusão crônica. Considerar limiares mais altos de transfusão.

TABELA 1 Limiar para transfusão de hemácias

Pacientes sintomáticos	10 g/dL
Doença arterial coronariana preexistente	8 g/dL
Síndrome coronariana aguda	8-10 g/dL
Pacientes em UTI (hemodinamicamente estáveis)	7 g/dL
Sangramento gastrointestinal (hemodinamicamente estáveis)	7 g/dL
Cirurgia não cardíaca	8 g/dL
Cirurgia cardíaca	7,5 g/dL

Pacientes criticos

Indicações para a transfusão de concentrado de hemácias em pacientes críticos incluem: hemorragia aguda com instabilidade hemodinâmica e concentração de hemoglobina < 7 a 8 g/dL, dependendo das características do paciente.

O ensaio clínico multicêntrico *Transfusion Requirements in Critical Care* (TRICC) randomizou 838 adultos gravemente doentes para uma estratégia de transfusão restritiva (limiar transfusional de < 7 g/dL) ou uma estratégia liberal de transfusão (limiar < 10 g/dL) e descobriu que a estratégia restritiva diminuiu mortalidade em 30 dias entre os pacientes com idade < 55 anos e escore APACHE II ≤ 20.

O estudo TRIS (*Transfusion Requirements in Septic Shock*) randomizou 998 pacientes com choque séptico para um baixo limiar transfusional (< 7 g/dL) *versus* um alto limiar transfusional (< 9 g/dL) e não identificou diferenças significativas na mortalidade em 90 dias (43 *versus* 45%), apesar dos pacientes do grupo com baixo limiar terem recebido 50% menos transfusões.

Villanueva et al. (2013) randomizaram 921 pacientes com hemorragia digestiva alta aguda não exsanguinante para receber transfusão quando hemoglobina abaixo de 7 g/dL ou abaixo de 9 g/dL. Pacientes no grupo 7 g/dL tiveram maior probabilidade de sobrevivência em seis semanas, menos sangramento e menos complicações em relação ao grupo de transfusão abaixo de 9 g/dL.

Almeida et al. (2015), em estudo que randomizou 198 pacientes após cirurgia abdominal de grande porte para câncer e limiar de hemoglobina para transfusão de 7 *versus* 9 g/dL, favoreceram o limiar mais alto. Um desfecho composto em 30 dias por mortalidade por todas as causas, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, embolia pulmonar, insuficiência cardíaca, parada cardíaca, choque séptico, lesão renal aguda, desconforto respiratório, isquemia mesentérica e choque séptico foi menos frequente no grupo liberal (19 *versus* 36 pacientes; 20 *versus* 36%).

Doses

Espera-se que a transfusão de uma unidade de concentrado de hemácias aumente o hematócrito em aproximadamente 3% e a hemoglobina em aproximadamente 1 g/dL, supondo que não haja sangramento em curso.

A avaliação do nível de hemoglobina pós-transfusional pode ser realizada 15 minutos após a transfusão, desde que o paciente não esteja sangrando ativamente.

TRANSFUSÃO DE PLAQUETAS

Introdução

A hemostasia depende de um número adequado de plaquetas funcionais juntamente com um sistema de coagulação, responsáveis por uma sequência complexa de reações químicas que resultam na formação de um coágulo de fibrina.

Existem duas maneiras pelas quais as plaquetas podem ser coletadas de um doador: a primeira é a partir do processamento de uma bolsa de sangue total, e a segunda é mediante a coleta seletiva de plaquetas por aférese, com a utilização de máquinas separadoras de células.

Plaquetas obtidas a partir do processamento de uma bolsa de sangue total, também chamadas de concentrado de plaquetas randomizadas ou randômicas, são preparadas a partir de uma unidade de sangue total. Seu volume é de 50 a 70 mL, e o conteúdo total de plaquetas deve ser igual ou maior a $5,5 \times 10^{10}$ plaquetas em cada unidade. Como esse número é inadequado para aumentar a contagem de plaquetas em um adulto, quatro a seis unidades, geralmente de doadores diferentes, são reunidas para permitir a transfusão de $3\text{-}4 \times 10^{11}$ plaquetas por transfusão.

Concentrado de plaquetas obtido por aférese tem conteúdo igual ou maior que 3×10^{11} (corresponde a 6-8 unidades de plaquetas randômicas).

Indicação

A transfusão de plaquetas pode ser realizada na profilaxia ou no tratamento de hemorragias. As indicações estão resumidas na Tabela 2.

TABELA 2 Indicações de transfusões de plaquetas

Profilática	$< 10 \times 10^3/L$
Profilática em pacientes que serão submetidos a procedimento invasivo	$< 50 \times 10^3/L$
Profilática em pacientes que serão submetidos a neurocirurgia ou a cirurgia ocular	$< 100 \times 10^3/L$
Trauma multissistêmico	$< 100 \times 10^3/L$
Sangramento ativo	$< 50 \times 10^3/L$
Sangramento ativo em sistema nervoso central	$< 100 \times 10^3/L$

Transfusão profilática de plaquetas

Tem como objetivo prevenir hemorragias espontâneas ou induzidas por pequenos traumas ou por procedimentos invasivos.

Está indicada nos pacientes com trombocitopenias agudas por deficiência de produção quando a contagem de plaquetas for inferior a 20.000/L ou inferior a 50.000/L antes de procedimentos invasivos. Em pacientes com sangramento agudo e trombocitopênicos, o objetivo é manter a contagem de plaquetas acima de 50.000 céls./mm^3; caso o paciente esteja apresentando coagulação intravascular disseminada ou sangramento do sistema nervoso central, o objetivo é manter o número de plaquetas acima de 100.000 céls./mm^3.

Ressalte-se que inflamação, infecção e febre, quando coexistentes com plaquetopenia, aumentam o risco de sangramentos. Além disso, epistaxe e sangramento de mucosas são considerados preditivos de sangramento grave em pacientes plaquetopênicos.

Em aplasia de medula pós-quimioterapia ou radioterapia, a transfusão profilática de plaquetas está indicada quando a contagem de plaquetas for inferior a 10.000/L, ou inferior a 50.000/L antes de procedimentos invasivos. Em pacientes que apresentem fatores de risco para hemorragias, como grandes esplenomegalias, febre, uso de antibióticos ou antifúngicos, esse gatilho pode ser mais alto (15.000 ou até 20.000 plaquetas/L).

Na trombocitopenia das anemias aplásticas e síndromes mielodisplásicas (SMD) não há consenso de que a transfusão profilática de plaquetas em pacientes estáveis, com plaquetopenia crônica por deficiência de produção, reduza a ocorrência de sangramentos graves.

Na púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) não há indicação de transfusão profilática de plaquetas.

Em trombocitopenias secundárias a hiperesplenismo não há indicação para a transfusão profilática de plaquetas, exceto nas situações de preparação para procedimentos invasivos.

Em trombocitopatias hereditárias e adquiridas não há indicação de transfusão profilática de plaquetas, exceto se a transfusão for realizada antes de um procedimento invasivo.

Nos pacientes com tromboastenia hereditária ou adquirida, independentemente da contagem de plaquetas, está indicada quando forem submetidos a procedimentos invasivos.

A trombocitopenia que acompanha os casos de dengue hemorrágica é causada pela presença de anticorpos que, dirigidos contra proteínas virais, apresentam reação cruzada contra antígenos plaquetários. Na prática, essa plaquetopenia se comporta como a da PTI e, portanto, não há indicação para a transfusão profilática de plaquetas, independentemente da contagem de plaquetas no sangue periférico. A transfusão profilática de plaquetas também não está indicada nas trombocitopenias que podem acompanhar a leptospirose e as tiquetsioses.

Não há indicação para a transfusão profilática de plaquetas na coagulação intravascular disseminada (CIVD).

Em trombocitopenias induzidas pela heparina, as transfusões profiláticas de plaquetas estão contraindicadas por aumentarem consideravelmente o risco de trombose.

Em pacientes com púrpura trombocitopência trombótica (PTT) ou síndrome hemolítico-urêmica em que a fisiopatologia da plaquetopenia é por consumo aumentado, não existe indicação de transfusão profilática. Assim, a transfusão só deve ser indicada quando há sangramento ativo. Também em doenças hepáticas com CIVD associada, a indicação de transfusão só deve acontecer quando há sangramento. Pacientes com PTI em geral têm indicação de transfusão apenas quando com sangramento ativo ou contagem plaquetária abaixo de 5.000 céls./mm^3 e febre associada.

A leucemia aguda pró-mielocítica (M3) costuma ser associada a CIVD e sangramentos. Assim, a maioria dos autores recomenda transfusão com plaquetas abaixo de 30.000 céls/mm^3. Em outras formas de leucemia aguda, em geral, o limiar para transfusão profilática de plaquetas é um número de 10.000 plaquetas/mm^3. Em tumores sólidos, alguns autores usam um limiar de 20.000 plaquetas/mm^3 para indicar transfusão plaquetária.

Em pacientes trombocitopênicos que serão submetidos a cirurgias ou procedimentos invasivos recomenda-se a transfusão profilática de plaquetas sempre que a contagem estiver abaixo de 50.000/L nas seguintes situações: anestesia peridural, biópsia transbrônquica, biópsia hepática, laparotomia, punção de veias profundas, paracentese e toracocentese, extração dentária e biópsia gástrica (endoscópica).

Em cirurgias neurológicas e oftalmológicas é recomendado que a contagem de plaquetas esteja em torno de 100.000/μL.

Nas cirurgias cardíacas com circulação extracorpórea não há consenso na literatura sobre a contagem mínima de 50.000 ou 100.000/µL.

Nos procedimentos de biópsias de medula óssea, punção lombar e broncoscopia (sem biópsia) a contagem de plaquetas deve estar acima de 20.000/L.

Em todos esses casos recomenda-se a transfusão profilática de plaquetas imediatamente antes dos procedimentos.

Não há indicação do emprego profilático de plaquetas pós-transfusão maciça de hemácias ou de sangue total, exceto antes de procedimentos invasivos.

Transfusão terapêutica de plaquetas

O objetivo da transfusão terapêutica de plaquetas não é elevar a contagem de plaquetas acima de um certo limite, mas ajudar a corrigir o distúrbio hemostático, que pode estar contribuindo para a hemorragia.

A transfusão terapêutica de plaquetas está indicada no paciente que apresente disfunção plaquetária e hemorragia com risco à vida, independentemente da contagem de plaquetas.

Pacientes com sangramento ativo com trombocitopenia devem ser transfundidos com plaquetas imediatamente para manter a contagem de plaquetas acima de 50.000/µL na maioria das situações de sangramento e acima de 100.000/µL se houver CIVD ou sangramento do sistema nervoso central.

Doses

Recomenda-se, na transfusão profilática de plaquetas, a dose de uma unidade de plaqueta randômica para cada 10 kg de peso do paciente. Na maioria das vezes, a transfusão profilática precisa ser repetida a cada 24 a 48 horas. Recomenda-se o controle diário da contagem de plaquetas em pacientes que recebem transfusões profiláticas.

As doses na transfusão terapêutica são de uma unidade de plaqueta randômica para cada 5 a 10 kg de peso, e os intervalos de administração são mais curtos (8 a 12 horas), até que a hemorragia seja controlada.

A avaliação da resposta terapêutica à transfusão de CP deve ser feita através de nova contagem das plaquetas 1 hora após a transfusão.

TRANSFUSÃO DE PLASMA FRESCO CONGELADO

Introdução

Plasma é a porção de sangue que permanece após os elementos celulares (hemácias e leucócitos) e plaquetas terem sido removidos por centrifugação.

O plasma fresco congelado (PFC) é o produto de plasma mais comumente utilizado, em parte porque pode melhorar as deficiências de qualquer um dos fatores de coagulação circulantes.

Indicações

As indicações de transfusão de plasma em pacientes gravemente doentes são menos bem estabelecidas do que as indicações de transfusão de hemácias e de plaquetas. De modo geral, a transfusão de plasma é indicada sempre que a hemostasia é inadequada. No entanto, o benefício da administração de plasma permanece controverso.

Exemplos de situações clínicas nas quais as transfusões de plasma são frequentemente administradas incluem:

- Sangramento ativo no contexto de anormalidades de coagulação conhecidas ou fortemente suspeitas.
- Transfusão maciça de concentrado de hemácias: a justificativa é que a transfusão maciça de hemácias levará a uma deficiência dilucional dos fatores de coagulação, que pode ser corrigida por meio da transfusão de plasma.
- Antes de procedimentos invasivos e cirúrgicos para os quais existe um risco elevado de complicações hemorrágicas (p. ex., cirurgias torácica, abdominal, espinhal, intracraniana e alguns procedimentos urológicos), se o paciente tem qualquer anormalidade potencialmente significativa dos seus ensaios de coagulação (isto é, tempo de protrombina, ou razão normalizada internacional [INR] ou tempo de tromboplastina parcial alterados). Ao decidir se a anormalidade é potencialmente significativa, a relação entre a gravidade de um teste de coagulação anormal e a resposta ao plasma deve ser considerada.
- Antes de procedimentos invasivos para os quais existe um baixo risco de complicações hemorrágicas (p. ex., endoscopia, cateterização cardíaca, inserção de cateteres venosos centrais), se o paciente tiver uma anomalia grave de seus

testes de coagulação (ou seja, tempo de protrombina > 2 x o controle, INR > 2 ou tempo parcial de tromboplastina > 2 x o controle). A transfusão de plasma não é indicada antes de tais procedimentos se os testes de coagulação forem apenas levemente anormais.

De um modo geral, há uma escassez de evidências sobre a transfusão de plasma antes de procedimentos invasivos e cirúrgicos; portanto, as indicações relacionadas fornecidas aqui baseiam-se principalmente na experiência clínica e no raciocínio biológico.

O plasma não deve ser transfundido para reverter os efeitos da varfarina (isto é, níveis supraterapêuticos de INR), a menos que haja sangramento ativo ou seja necessário um procedimento invasivo ou cirúrgico urgente. Recomendamos o uso de complexo de protrombina no lugar do PFC em pacientes com hemorragia com risco à vida e terapêutica com varfarina.

Os produtos de plasma não são indicados para o tratamento de hipovolemia, desnutrição ou má cicatrização de feridas, e são de utilidade limitada na presença de um inibidor do fator de coagulação.

Doses

A utilização de 10-20 mL de PFC por quilo de peso aumenta em 20% a 30% os níveis dos fatores de coagulação, chegando geralmente a níveis hemostáticos.

O PFC precisa ser compatível com o ABO, mas não requer a combinação ou a tipagem Rh.

Embora não haja correlação direta entre alterações de tempo de protrombina (TP) e de tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa) e risco de sangramento, quando o PFC é utilizado para a correção de deficiência de múltiplos fatores de coagulação, a reposição de PFC pode ser monitorizada laboratorialmente com a normalização desses parâmetros ou clinicamente com a parada do sangramento.

Quando o PFC for utilizado para correção de deficiências de fatores isolados da coagulação (V ou VII, p. ex.), considera-se o objetivo da reposição e o intervalo entre as doses a partir da meia-vida do fator reposto (Tabela 3).

TRANSFUSÃO DE CRIOPRECIPITADO

Introdução

O crioprecipitado é coletado por descongelamento do PFC a 4°C e coleta do precipitado branco.

TABELA 3 Concentração e meia-vida dos fatores de coagulação presentes no plasma fresco congelado (PFC)

Fator	Concentração PFC (UI/mL)	Meia-vida em horas	Nível hemostático
Fibrinogênio	2-67	100-150	1 mg/mL
Fator II	80	50-80	40-50%
Fator V	80	12-24	10-30%
Fator VII	90	6	10-20%
Fator VIII	92	12	30-100%
Fator IX	100	24	20-60%
Fator X	85	30-60	10-40%
Fator XI	100	40-80	20-30%
Fator XIII	83	150-300	10%
F vW	80	24	20-50%
Proteína C	–	8	–
Proteína S	–	12-22	–
Fibronectina	–	24-72	–
AT III	100	45-60	–

É rico em fator von Willebrand, fator VIII, fator XIII e fibrinogênio.

Indicações

- O crioprecipitado é uma opção de tratamento aceitável em situações em que o sangramento é primariamente devido ou complicado pela falta de fibrinogênio e um concentrado de fibrinogênio não está disponível.
- Há perda maciça de sangue (p. ex., cirurgia ou trauma) quando o nível de fibrinogênio é baixo, embora a evidência disponível seja variável em relação aos desfechos relativos com ou sem crioprecipitado. A diretriz europeia sobre o manejo do sangramento após trauma recomenda a suplementação de fibrinogênio se o sangramento for acompanhado de sinais tromboelastométricos de déficit funcional de fibrinogênio ou nível plasmático de fibrinogênio < 150 a 200 mg/dL.
- Distúrbios hereditários do fibrinogênio incluem um grande número de defeitos genéticos nos genes do fibrinogênio que afetam a produção ou a estrutura da molécula de fibrinogênio. Distúrbios associados com baixos níveis de fibrinogênio (tipicamente, abaixo de 50 a 100 mg/dL) e aqueles que interferem nas funções normais do fibrinogênio têm maior probabilidade de estar associados a sangramento e requerem administração de fibrinogênio para reduzir o

risco de hemorragia em pacientes submetidos a cirurgia ou procedimentos invasivos.

- Hemostasia prejudicada na doença hepática. A doença hepática tem efeitos complexos no sistema de coagulação, com consequências trombóticas e hemorrágicas. Para pacientes com doença hepática e sangramento ou necessidade de um procedimento cirúrgico com níveis muito baixos de fibrinogênio, a administração de uma fonte de fibrinogênio pode ser apropriada. Entretanto, o fibrinogênio não deve ser utilizado para tratar anormalidades laboratoriais isoladas.
- Coagulação intravascular disseminada (CIVD) é um processo sistêmico no qual a coagulação e a fibrinólise tornam-se anormalmente (e muitas vezes maciçamente) ativadas, tipicamente devido a um distúrbio subjacente, como infecção, malignidade ou complicação da gravidez, culminando em complicações trombóticas e hemorrágicas. A administração de uma fonte de fibrinogênio pode ser útil em pacientes com sangramento grave que tenham um nível de fibrinogênio abaixo de 100 mg/dL.
- Hemorragia urêmica quando há sangramento com risco de morte, e outras terapias como a desmopressina (DDAVP) são ineficazes.

Dose

O cálculo da quantidade de bolsas necessária para correção de hipofibrinogenemia dependerá da natureza do episódio de sangramento e da gravidade da deficiência inicial.

A sequência do cálculo do número de unidades de crioprecipitado necessário para correção da queda de fibrinogênio (< 80-100 mg/dL) está descrito a seguir:

Peso (kg) × 70 = volume sanguíneo (mL).
Volume sanguíneo (mL) × (1,0 – hematócrito) = volume plasmático (mL).

Fibrinogênio desejado = [nível de fibrinogênio desejado (mg/dL)] – fibrinogênio inicial (mg/dL) × volume plasmático (mL)/100.

Número de bolsas necessárias = fibrinogênio desejado/250.

Esse cálculo assume que 100% do fibrinogênio administrado é recuperado no espaço intravascular, porém convém lembrar que a quantidade de fibrinogênio em cada bolsa pode ser variável.

Outra forma mais prática para tratar os pacientes com hipofibrinogenemia ou disfibrinogenemia e deficiência de fator XIII é o cálculo de 1-1,5 bolsa de crioprecipitado por cada 10 kg de peso do paciente com a intenção de atingir nível de fibrinogênio hemostático de 100 mg/dL, reavaliando a cada 3-4 dias.

A quantidade de crioprecipitado pode ser diminuída quando houver administração concomitante de concentrado de hemácias ou de plaquetas porque esses produtos contêm 2-4 mg de fibrinogênio/mL, que corresponde a 2 U de crioprecipitado.

O intervalo de dosagem depende da meia-vida plasmática do fator que está sendo substituído. A meia-vida plasmática do fibrinogênio é de aproximadamente 100 a 150 horas (aproximadamente quatro a seis dias). Fator XIII tem a meia-vida plasmática longa (semanas) e o nível necessário para hemostasia é baixo; assim, a dosagem geralmente deve ser feita no intervalo de três a seis semanas.

SITUAÇÕES ESPECIAIS

Desleucocitação

Procedimento realizado através de filtros específicos para remoção de leucócitos de um componente sanguíneo celular (glóbulos vermelhos e plaquetas). Com esse procedimento ocorre redução de 99% dos leucócitos no produto inicial.

Está indicada nas prevenções de complicações relacionadas à transfusão de hemocomponentes alogênicos devido à exposição do receptor aos leucócitos do doador.

Indicações: 1. hemoglobinopatias; 2. anemias hemolíticas hereditárias; 3. história de duas reações febris não hemolíticas; 4. síndromes de imunodeficiências congênitas; 5. transplante de medula óssea; 6. anemia aplástica; 7. leucemia mieloide aguda; 8. doenças onco-hematológicas graves até esclarecimento diagnóstico; 9. prevenção de infecção por citomegalovírus (CMV) nas seguintes situações: paciente HIV positivo com sorologia negativa para CMV, candidato a transplante de órgãos e medula óssea se doador e receptor forem negativos para CMV, transfusão intrauterina, gestantes com sorologia não reativa ou desconhecida para CMV, recém-nascidos prematuros e de baixo peso (1.200 g) de mães CMV negativas ou com sorologia desconhecida.

Irradiação

A irradiação dos hemocomponentes é realizada para a prevenção da doença do enxerto *versus* hospedeiro associada à transfusão, complicação imunológica usualmente fatal, causada pela enxertia e expansão clonal dos linfócitos do doador em receptores suscetíveis.

Com a finalidade de prevenir essa complicação, os hemocomponentes celulares (concentrado de hemácias e de plaquetas) devem ser submetidos à irradiação gama na dose de, pelo menos, 2.500 cGy (25Gy), impossibilitando a multiplicação dos linfócitos.

Indicações: 1. transfusão intrauterina; 2. portadores de imunodeficiências congênitas graves; 3. pós-transplante de medula óssea autólogo ou alogênico; 4. pós-transplante com células de cordão umbilical; 5. pacientes tratados com análogos da purina, fludarabina, cladribine, deoxicoformicina; 6. receptor de transplante de coração ou pulmão; 7. portadores de linfomas, leucemia mieloide aguda e anemia aplástica em uso de imunossupressor; 8. receptor de concentrado de plaquetas HLA compatíveis; 9. quando o receptor tiver qualquer grau de parentesco com o doador.

Lavagem com solução salina

É obtida através de lavagens dos hemocomponentes celulares (glóbulos vermelhos e plaquetas) com solução isotônica de cloreto de sódio estéril em quantidade suficiente (1 a 3 litros), com a finalidade de eliminar a maior quantidade possível de plasma.

Indicações: 1. reações alérgicas; 2. pacientes deficientes de IgA com história prévia de reação anafilática durante transfusões anteriores; 3. fenotipagem de antígenos eritrocitários.

Reações transfusionais agudas

Reações transfusionais agudas (RTA) variam desde condições clinicamente benignas até ameaçadoras à vida. A natureza dessas reações pode não ser inicialmente aparente, uma vez que muitas vezes se apresentam com sinais e sintomas inespecíficos, como febre e calafrios, que se confundem com as manifestações das comorbidades complexas que cercam os pacientes com necessidade de hemotransfusão. De qualquer forma, um quadro compatível com RTA urge em avaliação e tratamento com a finalidade de minimizar o seu impacto.

A frequência das reações varia nas diferentes populações. Uma revisão americana publicada em 2015 de mais de 130 mil transfusões identificou uma incidência de 6,2 reações agudas por 1.000 transfusões na faixa etária pediátrica (menor que 21 anos) e de 2,4/1.000 em adultos. Nos dois grupos etários, houve maior incidência com plaquetas, seguidas por hemácias e por último plasma fresco congelado.

É importante salientar que os sinais e sintomas iniciais de uma RTA não distinguem as condições benignas, como urticária, hipotermia, hipocalcemia, hemólise não imune e reação febril não hemolítica, daquelas graves, como TRALI, TACO, reação hemolítica aguda, sepse e anafilaxia. Nesse ínterim, todas as RTA são consideradas potencialmente graves e devem ser avaliadas com os devidos pormenores até o esclarecimento diagnóstico.

Um *guideline* da American Association of Blood Banks, publicado em 2012, baseado em uma revisão sistemática de ensaios clínicos que avaliaram critérios para transfusão, traz uma comparação interessante dos riscos relacionados à transfusão de concentrados de hemácias com outros riscos biológicos e com fatalidades.

Óbito relacionado a RTA é um evento raro, com taxas relatadas em literatura que variam de 0,6 a 2,3/1.000.000. As condições mais associadas a óbito são TRALI e reação hemolítica aguda.

Uma potencial RTA deve ser considerada em todo paciente que desenvolve determinados sinais e sintomas, mesmo que inespecíficos, durante ou dentro de 24 horas de completada a hemotransfusão. A maioria das reações graves, contudo, se dá nos primeiros 15 minutos de transfusão. Reações transfusionais tardias podem ocorrer após dias a semanas da administração do hemocomponente, a exemplo de hemólise tardia e doença do enxerto *vs.* hospedeiro. Sua abordagem foge do escopo deste capítulo.

Os sinais e sintomas mais comuns são febre (aumento maior ou igual a 1°C na temperatura basal), calafrios, prurido e urticária. Desconforto respiratório, hemoglobinúria, alteração da consciência, hipotensão, dor abdominal, icterícia, sangramentos e oligoanúria são achados sugestivos de reações ameaçadoras à vida.

Reação febril não hemolítica (RFNH)

Trata-se de reação comum, com incidência na ordem de 0,05-1%. É mais frequente em crianças do que em adultos (0,2% vs. 0,05%, respectivamen-

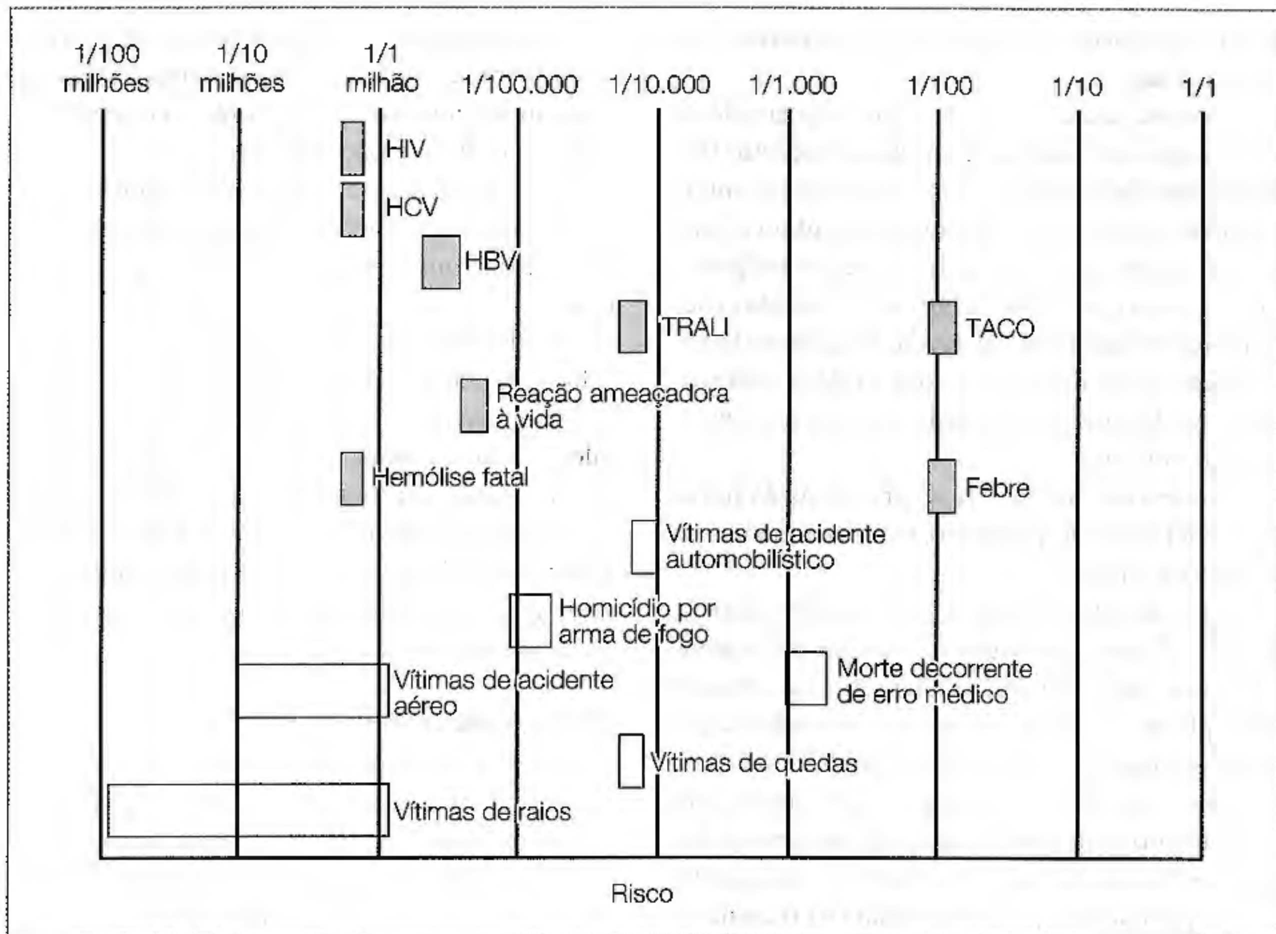


FIGURA 1 Riscos de evento adverso por unidade de hemácias transfundidas (barras cinzas) e de fatalidade por pessoa por ano (barras brancas).
Adaptada de Carson JL, et al. Red bood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. Ann Intern Med. 2012.

te), potencialmente consequente a qualquer produto. A leucorredução pré-estocagem é a principal maneira de evitá-la, porém a leucorredução à beira do leito, a despeito da menor efetividade, também reduz o seu risco.

O mecanismo envolve a geração e o acúmulo de citocinas provenientes de leucócitos (IL-1, IL-6, IL-8 e TNF-alfa) durante a estocagem. Os principais fatores determinantes do risco da reação envolvem a duração longa de estocagem e maior número de leucócitos no produto.

A apresentação clínica usualmente ocorre em uma a seis horas após o início da transfusão. Caracteriza-se por febre e calafrios na ausência de outras manifestações sistêmicas, com aumento habitual na temperatura de 1-2°C. Aumentos menores que 1°C são pouco relevantes clinicamente, enquanto elevações maiores que 2°C são mais compatíveis com reação hemolítica aguda ou sepse. Uma vez que na ocasião da febre é impossível se excluir a sucessão com outros sintomas, essa reação é um diagnóstico de exclusão e não se pode afastar de imediato outras condições febris (reação hemolítica, sepse, TRALI).

A reação é benigna, embora potencialmente desconfortável para o paciente. Uma vez que o diagnóstico é de exclusão, recomenda-se:

- Interromper a transfusão.
- Administrar antipirético caso necessário.
- Avaliar outras causas de febre secundárias a reações transfusionais ameaçadoras à vida e não relacionadas à transfusão.

O grande meio de prevenção envolve a leucorredução pré-estocagem (filtro para deleucotização imediatamente após a coleta). Não há evidência que suporte o uso de pré-medicação com sintomáticos (difenidramina, paracetamol); logo, não se recomenda tal conduta.

Reação hemolítica aguda (RHA)

É uma reação relativamente rara, estimada em 1:76.000 componentes transfundidos. Virtualmen-

te, a integralidade dos casos se deve ao concentrado de hemácias.

Decorre, usualmente, da transfusão errada de um componente não compatível com receptor (incompatibilidade ABO) e resulta em hemólise intravascular aguda potencialmente ameaçadora à vida. Uma pequena proporção se deve a outros antígenos, tais como os grupos *Kell*, *Duffy* e *Jk*. Complicações graves como injúria renal aguda, coagulação intravascular disseminada e choque podem sobrevir. Trata-se de emergência médica que requer intervenção imediata.

Ocorre durante ou até as primeiras 24 horas após o término da transfusão, mas usualmente nos primeiros miuutos.

As manifestações típicas incluem febre, calafrio, dor nos flancos, vazamento de sangue pelos sítios de acessos intravenosos, hipotensão, oligoanúria e soro, plasma e urina de coloração vermelha ou rósea (hemólise intravascular e hemoglobinúria).

O serviço de transfusão deve ser comunicado de imediato para a rechecagem do processo a fim de se evitar a transfusão errada em outro paciente.

Impera-se a suspensão imediata da transfusão e recomenda-se a hidratação agressiva na suspeita dessa complicação com o intuito de minimizar graves complicações da liberação maciça de hemoglobina livre na circulação, como injúria renal aguda e CIVD. A hidratação venosa com soro fisiológico (alíquotas iniciais de 100-200 mL/h) visa a um débito urinário de 100-200 mL/hora. Caso o diagnóstico seja pouco claro, não haja nenhum achado clínico característico da reação hemolítica aguda e nenhum erro de transfusão tenha sido documentado, orienta-se aguardar a comprovação laboratorial da hemólise para em seguida iniciar o tratamento.

Reação transfusional anafilática

Sua incidência é rara, estimada em 1:20.000 a 1:50.000 componentes transfundidos.

Decorre da liberação súbita e maciça de mediadores como histamina e triptase dos mastócitos em resposta à reação tipicamente mediada por IgE. Comumente, a fisiopatologia envolve pacientes hipersensibilizados a determinados constituintes do produto transfundido ou indivíduos com deficiência de IgA que produzem anticorpos IgG anti-IgA reagentes contra a IgA presente no hemocomponente.

Qualquer reação alérgica diferente de urticária é considerada uma reação transfusional anafilática, o que inclui angioedema, desconforto respiratório, sibilância e hipotensão/choque.

A apresentação clínica é hiperaguda, como qualquer outra reação anafilática, usualmente após segundos a minutos seguintes ao início da transfusão.

A administração de epinefrina (0,3-0,5 mL da solução 1:1.000), por via intramuscular, é premente, assim como a ressuscitação volêmica com cristaloides em pacientes hipotensos. O manejo geral da anafilaxia é pormenorizado em capítulo específico e não difere de outras causas. A avaliação laboratorial subsidiária inclui a pesquisa de anticorpos anti-IgA e a quantificação de IgA (< 7 mg/dL em pacientes com deficiência de IgA).

Hipotensão primária

Caracteriza-se por queda na pressão arterial, sistólica e/ou diastólica, maior ou igual a 30 mmHg por alguns minutos com reversão após interrupção da transfusão, sem outras causas aparentes de hipotensão. É uma reação transfusional extremamente rara. Ressalta-se, pois, que outras reações associadas a hipotensão (RHA, TRALI, sepse, anafilaxia) devem ser excluídas.

Os relatos são mais associados à transfusão de plaquetas. O mecanismo suspeito envolve cininas vasoativas, como a bradicinina, e a principal condição predisponente é a utilização de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) pelo receptor.

É uma condição rapidamente reversível e geralmente não requer nenhuma abordagem específica, exceto possivelmente se evitar a administração de IECA antes de transfusões planejadas.

Sobrecarga circulatória relacionada à transfusão (TACO – *transfusion-associated circulatory overload*)

Trata-se de reação relativamente frequente, estimada em 1% ou mais dos indivíduos transfundidos, mas com potencial de subnotificação. É considerada um fator importante associado a mortalidade causada por reações transfusionais.

A possibilidade de TACO deve ser considerada em qualquer paciente que se apresenta com desconforto respiratório ou hipertenso nas primeiras seis horas seguintes à transfusão. A apresentação

típica envolve dispneia e ortopneia em paciente com insuficiência cardíaca conhecida ou não. Em uma análise retrospectiva do banco de dados do *Medicare* publicada em 2014, fatores inerentes aos pacientes, como idade avançada, história de insuficiência cardíaca, sexo feminino e história de doença pulmonar crônica, e o alto número de unidades transfundidas apresentam elevado *odds ratio* para a ocorrência de TACO.

Os pacientes devem ser avaliados com oximetria de pulso, gasometria arterial e radiografia de tórax. A realização de ecocardiograma transtorácico não é obrigatória.

O manejo envolve otimizar a diurese, suplementação de oxigênio a pacientes hipoxêmicos, suporte ventilatório não invasivo e, raramente, invasivo.

O risco de TACO pode ser reduzido ao se evitar rápidas taxas de transfusão. A taxa rotineira aproximada de 2-2,5 mL/kg/hora pode ser lentificada para 1 mL/kg/hora.

Lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI – *transfusion-related acute lung injury*)

É uma reação transfusional rara, com incidência estimada de 0,04-0,1% dos pacientes transfundidos ou 1:5.000 hemocomponentes, potencialmente ameaçadora à vida, definida como nova lesão pulmonar aguda/síndrome do desconforto respiratório agudo nas primeiras seis horas pós-transfusão. Trata-se da principal causa de morte relacionada à hemotransfusão nos Estados Unidos, cuja taxa de mortalidade varia de 13-21%.

Sua patogênese decorre de dois mecanismos-gatilho básicos teóricos:

- Sequestro de neutrófilos na microvasculatura pulmonar decorrente principalmente de lesão endotelial, que passam a ser hiper-responsivos a sinais previamente inócuos (processo conhecido como *priming*).
- Ativação de neutrófilos do receptor por um fator presente no produto, com subsequente liberação de citocinas, proteases, espécies reativas de oxigênio e oxidases que lesam o endotélio capilar pulmonar.

Diversos fatores de risco inerentes ao receptor e ao hemocomponente transfundido são descritos:

- Receptor: cirurgia de transplante hepático, abuso crônico de álcool, choque, elevadas pressões de pico à ventilação mecânica, tabagismo, elevados níveis de IL-8 e balanço hídrico positivo.
- Hemocomponente: componentes com alto volume de plasma (plasma, aférese de plaquetas, sangue total).

A maioria dos casos inicia sua apresentação clínica dentro de minutos após o início da transfusão, muito embora os sintomas possam ser tardios em até seis horas. Os dados clínicos clássicos incluem hipoxemia e infiltrado pulmonar novo (totalidade dos casos), secreções respiratórias espumosas róseas, febre e hipotensão.

O manejo da condição envolve descontinuação imediata da transfusão e comunicação do evento ao banco de sangue. O tratamento envolve oxigênio suplementar e suporte com ventilação mecânica protetora.

A transfusão de hemocomponentes proveniente de outros doadores sem restrição é permitida.

Reação transfusional urticariforme

É a reação mais frequente (1-3%). Frisa-se que é uma reação alérgica não acompanhada de condições anafilactoides (angioedema, sibilância e hipotensão). O uso de pré-medicação não reduziu sua incidência. Pode ocorrer durante, no fim ou logo após a transfusão, o que difere sobremaneira da anafilaxia.

A principal causa é uma interação antígeno-anticorpo entre o receptor e o hemocomponente, causada sobretudo por proteínas séricas do doador. A diferença para a reação anafilática envolve basicamente o grau de liberação de mediadores.

Atenta-se que essa reação não indica obrigatoriamente a descontinuidade da hemotransfusão (uma interrupção temporária de 15 a 30 min é prudente para a exclusão de outras manifestações alérgicas), tampouco requer avaliação laboratorial subsidiária. Anti-histamínicos podem ser úteis, mas não devem ser prescritos profilaticamente. A difenidramina é uma boa opção, por via oral ou endovenosa, na dose de 25-50 mg, porém a intervenção farmacológica nem sempre é necessária.

Sepse associada à transfusão

A infecção bacteriana associada à transfusão é causada por um produto contaminado por microrganismo. É mais frequente com plaquetas (1:50.000) do que com hemácias (1:5.000.000) e seus achados iniciais incluem febre, calafrios e hipotensão. Suspei-

ta-se dessa condição após a exclusão laboratorial de hemólise no paciente com as referidas manifestações clínicas. A aparência anormal do hemocomponente pode acrescentar na suspeita, por exemplo, uma coloração roxa ou amarronzada do concentrado de hemácias ou bolhas no concentrado de plaquetas. Deve-se realizar a bacterioscopia com coloração pelo Gram do restante do hemocomponente, assim como a cultura do próprio produto e do paciente. Uma ampla gama de microrganismos é implicada a esse tipo de infecção, tanto colonizantes de pele, do trato gastrointestinal ou do ambiente hospitalar. Antimicrobiano de amplo espectro é o esteio do tratamento, que deve ser guiado pelos dados microbiológicos supracitados, contudo sem postergar a introdução. A escolha varia conforme os padrões de resistência local, muito embora a combinação de vancomicina com um betalactâmico de amplo espectro ou aminoglicosídeo seja usualmente suficiente para a cobertura dos patógenos associados.

Abordagem geral imediata

Diante da suspeita de uma RTA, deve-se:

- Interromper a transfusão; armazenar o restante do hemocomponente para eventual análise complementar.
- Confirmar que o hemocomponente correto foi administrado ao paciente pretendido; avaliar as características ectoscópicas do produto. No caso de erro constatado, notificar imediatamente o banco de sangue para evitar que outro paciente seja vítima iminente do mesmo equívoco.
- Avaliar clinicamente o paciente conforme qualquer atendimento sequencial de emergência.
- Entrar em contato com serviço do banco de sangue.

Caso os sintomas melhorem e não tenha havido erro com a administração do hemocomponente, faz-se necessário decidir pela continuidade da transfusão do produto remanescente ou mesmo de outro produto. Urticária sem outras manifestações alérgicas, febre de outras causas ou TACO usualmente permitem a utilização do hemocomponente remanescente. Obviamente, nos casos de TRALI, anafilaxia, sepse ou RHA o produto original deve ser descartado.

Todos os pacientes com suspeita de reação hemolítica aguda, anafilaxia, sepse ou TRALI necessitam de avaliação laboratorial subsidiária urgente. Do contrário, naqueles casos em que há uma reação urticariforme isolada, aumentos de temperatura < 1°C, febre relacionada à condição de base ou TACO eventualmente pode-se prescindir de inventário laboratorial complementar.

Na suspeita de reação hemolítica aguda, a avaliação laboratorial inclui:

- Repetir o teste de compatibilidade ABO e anticorpos adicionais no caso de exclusão de incompatibilidade ABO (conforme consulta ao serviço de hemotransfusão).
- Teste antiglobulina direto (TAD – Coombs direto).
- Repetir o cruzamento com espécimes pré e póstransfusão com teste antiglobulina indireto.
- Avaliação de provas de hemólise, como lactato desidrogenase (DHL), haptoglobina e bilirrubina indireta.
- Fibrinogênio, dímero-D, tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e tempo de protrombina (TP) para avaliação de coagulação intravascular disseminada.
- Urina 1 para avaliação de hemoglobinúria; função renal e eletrólitos pelo risco de nefropatia por pigmento heme. Monitorização eletrocardiográfica pelo risco de hipercalemia.
- Seriar hemoglobina para acompanhamento da gravidade da hemólise e eventual necessidade de transfusão adicional.

A Tabela 4 e a Figura 1 apresentam a investigação diferencial baseada na apresentação clínica da RTA.

TABELA 4 Diagnóstico diferencial

Sinais e sintomas	Diagnóstico diferencial	Peculiaridades
Febre e calafrios (aumento > 1°C na temperatura)	Reação hemolítica aguda	▪ Febre usualmente é a primeira manifestação ▪ Avaliação laboratorial de hemólise ▪ Produto transfundido inadequado para o paciente
	Sepse	▪ Mais comumente associada a plaquetas ▪ Checar sinais de contaminação bacteriana no produto ▪ Avaliação microbiológica do produto
	TRALI	▪ Associação de desconforto respiratório ▪ Infiltrado novo na radiografia de tórax
	Reação febril não hemolítica	▪ Febre sem evidência de hemólise ▪ Diagnóstico de exclusão
Desconforto respiratório	TACO	▪ Ausência de febre ▪ BNP > 1.200 pg/mL ▪ Usualmente hipertensão, turgência jugular, resposta a diuréticos ▪ Grandes volumes transfundidos em curto período, pacientes idosos, cardiopatia de base
	TRALI	▪ Presença de febre, hipotensão e desconforto respiratório súbito ▪ BNP < 250 pg/mL ▪ Resposta inconsistente a diuréticos ▪ O diagnóstico requer hipoxemia e infiltrado radiológico novo
	Anafilaxia	▪ Início hiperagudo e precoce ▪ Associação com broncoespasmo, urticária, angioedema, hipotensão
Hipotensão (queda > 20 mmHg na pressão sistólica ou diastólica)	Reação hemolítica aguda	▪ Acompanhada de febre, calafrio, dor abdominal ou em flancos, sangramento ou vazamento pelos sítios de acesso venoso ▪ Urina escura sugestiva de hemoglobinúria ▪ Evidência laboratorial de hemólise intravascular
	TRALI	▪ Febre, calafrios, desconforto respiratório, hipoxemia ▪ Infiltrado bilateral na radiografia de tórax
	Sepse	▪ Febre, calafrios e evolução com choque ▪ Dados laboratoriais e microbiológicos sugestivos de infecção

BNP: peptídeo natriurético cerebral; TACO: *transfusion-associated circulatory overload;* TRALI: *transfusion-related acute lung injury.*

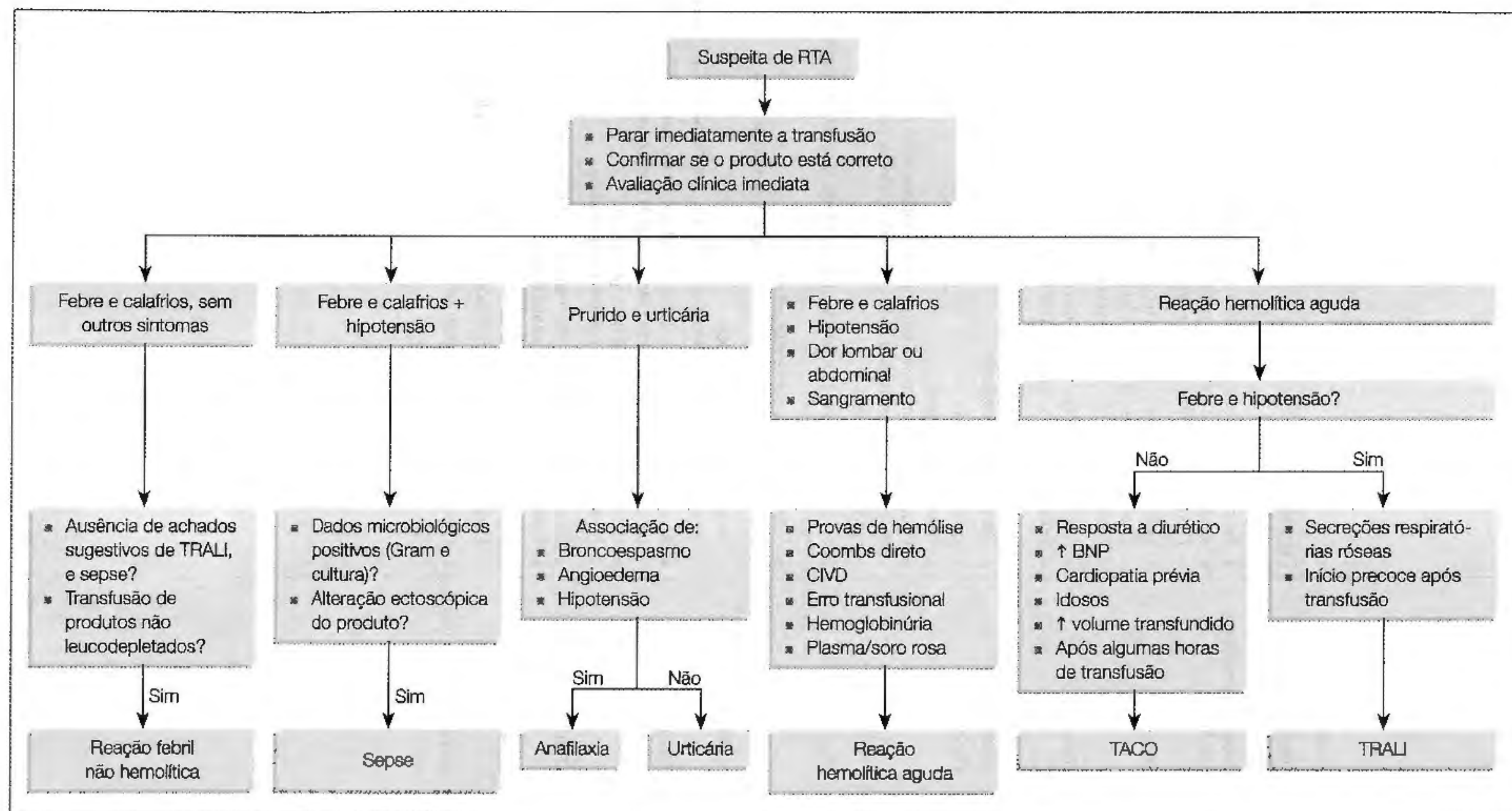


FIGURA 2 Suspeita de reações transfusionais agudas (RTA).

BNP: peptídeo natriurético cerebral; CIVD: coagulação intravascular disseminada; RHA: reação hemolítica aguda; TACO: *transfusion-associated circulatory overload;* TRALI: *transfusion-related acute lung injury.*

LITERATURA RECOMENDADA

1. Alam A, Lin Y, Lima A, et al. The prevention of transfusion-associated circulatory overload. Transfus Med Rev. 2013;27:105.
2. Bakdash S, Yazer MH. What every physician should know about transfusion reactions. CMAJ. 2007;177:141.
3. Buhrkuhl DC. An update on platelet transfusion in hematooncology supportive care. Transfusion. 2010;50:2266.
4. Carson JL, Brooks MM, Abbott JD, et al. Liberal versus restrictive transfusion thresholds for patients with symptomatic coronary artery disease. Am Heart J. 2013;165:964.
5. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, et al. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. Ann Intern Med. 2012;157:49.
6. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, et al. Clinical practice guidelines from the AABB: Red blood cell transfusion thresholds and storage. JAMA. 2016;316:2025.
7. Carson JL, Triulzi DJ, Ness PM. Indications for and adverse reactions of red-cell transfusion. N Engl J Med. 2017;377:1261-72.
8. Consensus conference. Perioperative red blood cell transfusion. JAMA. 1988 Nov 11;260(18):2700-3.
9. Cooper HA, Rao SV, Greenberg MD, et al. Conservative versus liberal red cell transfusion in acute myocardial infarction (the CRIT Randomized Pilot Study). Am J Cardiol. 2011;108:1108.
10. de Almeida JP, Vincent JL, Galas FR, et al. Transfusion requirements in surgical oncology patients: a prospective, randomized controlled trial. Anesthesiology. 2015;122:29.
11. Dellinger EP, Anaya DA. Infectious and immunologic consequences of blood transfusion. Crit Care. 2004;8(Suppl 2):S18.
12. Docherty AB, O'Donnell R, Brunskill S, et al. Effect of restrictive versus liberal transfusion strategies on outcomes in patients with cardiovascular disease in a non-cardiac surgery setting: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2016;352:i1351.
13. Estcourt L, Stanworth S, Doree C, et al. Prophylactic platelet transfusion for prevention of bleeding in patients with haematological disorders after chemotherapy and stem cell transplantation. Cochrane Database Syst Rev. 2012;5:CD004269.
14. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, et al. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. JAMA. 2010;304:1559.
15. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group [see comments]. N Engl J Med. 1999;340:409.
16. Hendrickson JE, Roubinian NH, Chowdhury D, et al. Incidence of transfusion-associated circulatory overload. Am J Med. 2013;126:357.e29.
17. Hirayama F. Current understanding of allergic transfusion reactions: incidence, pathogenesis, laboratory tests, prevention and treatment. Br J Haematol. 2013;160:434.
18. Kaufman RM, et al. Platelet transfusion: A clinical practice guideline from AABB. Ann Intern Med. 2015;162:205-13.
19. Kennedy LD, Case LD, Hurd DD, et al. A prospective, randomized, double-blind controlled trial of acetaminophen and diphenhydramine pretransfusion medication vesus placebo for the prevention of transfusion reactions. Transfusion. 2008;48:2285.
20. Kreuger AL, Middelburg RA, Kerkhoffs JH, et al. Storage medium of platelet transfusions and the risk of transfusion-transmitted bacterial infections. Transfusion. 2017;57:657.
21. Kumar A, Mhaskar R, Grossman BJ, et al. Platelet transfusion: a systematic review of the clinical evidence. Transfusion. 2015;55:1116.
22. Li G, Daniels CE, Kojic M, et al. The accuracy of natriuretic peptides (brain natriuretic peptide and N-terminal pro-brain natriuretic) in the differentiation between transfusion-related acute lung injury and transfusion-related circulatory overload in the critically ill. Transfusion. 2008;48:1143.
23. Lieberman L, Maskens C, Csert-Gazdevich C, et al. A retrospective review of patient factors, transfusion practices, and outcomes in patients with transfusion-associated circulatory overload. Transfus Med Rev. 2013;27:206.
24. Looney MR, Rubinian N, Gajic S, et al. Prospective study on the clinical course and outcomes in transfusion-related acute lung injury. Crit Care Med. 2014;42:1676.
25. Menis M, Anderson SA, Forshee RA, et al. Febrile non-haemolytic transfusion reaction occurrence and potencial risk factors among the U.S. elderly transfused in the inpatient setting, as recorded in Medicare databases during 2011-2012. Vox Sang. 2015;108:251.
26. Menis M, Anderson SA, Forshee RA, et al. Transfusion-associated circulatory overload (TACO) and the potential risk factors among the inpatient US elderly as recorded in Medicare administrative databases during 2011. Vox Sang. 2014;106:144.
27. Oakley FD, Woods M, Arnold S, Young PP. Transfusion reactions in pediatric compared with adult patients: a look at rate, reaction type, and associated products. Transfusion. 2015;55:563.
28. Qaseem A, Humphrey LL, Fitterman N, et al. Treatment of anemia in patients with heart disease: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2013;159:770.
29. Retter A, Wyncoll D, Pearse R, et al. Guidelines on the management of anaemia and red cell transfusion in adult critically ill patients. Br J Haematol. 2013;160:445.
30. Sazama K, DeChristopher PJ, Dodd R, et al. Practice parameter for the recognition, management, and prevention of adverse consequences of blood transfusion. College of American Pathologists. Arch Pathol Lab Med. 2000;124:61.
31. Slichter SJ. Platelet transfusion therapy. Hematol Oncol Clin North Am. 2007;21:697.
32. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: en updated European guideline. Crit Care. 2013;17.

33. Tinegate H, Birchall J, Gray A, et al. Guideline on the investigation and management of acute transfusion reactions. Prepared by the BCSH Blood Transfusion Task Force. Br J Haematol. 2012;159:143.
34. Tobian AA, King KE, Ness PM. Transfusion premedications: a growing practice not based on evidence. Transfusion. 2007;47:1089.
35. Toy P, Kleinman SH, Looney MR. Proposed revised nomenclature for transfusion-related acute lung injury. Transfusion. 2017;57:709.
36. Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related mortality: the ongoing risks of allogenic blood transfusion and the available strategies for their prevention. Blood. 2009;113:3406.
37. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. N Engl J Med. 2013;368:11.
38. Vlaar AP, Binnekade JM, Prins D, et al. Risk factors and outcome of transfusion-related acute lung injury in the critically ill: a nested case-control study. Crit Care Med. 2010;38:771.

102

Plaquetopenias

Rodrigo Antonio Brandão Neto
Audrey Kruse Zeinad
Heraldo Possolo de Souza

Pontos importantes

- Plaquetopenia é definida como contagem de plaquetas abaixo de 150.000 céls./microl, sendo considerada grave quando os níveis estão abaixo de 50.000 céls./microl.
- Etiologias importantes de plaquetopenia incluem leucemias e púrpura trombocitopênica trombótica.
- A plaquetopenia autoimune é um diagnóstico de exclusão, sendo necessários história e exame físico cuidadosos, esfregaço de sangue periférico e outros exames complementares antes de realizar um diagnóstico definitivo.
- A gravidade da plaquetopenia autoimune é dependente do número de plaquetas, mas a hemostasia dos pacientes é melhor que o número de plaquetas faria esperar.
- Pacientes assintomáticos e com contagem de plaquetas acima de 30.000 mm³ não têm necessidade de tratamento.
- Pacientes com plaquetopenia hipoproliferativa, como pacientes com leucemias, têm limiar para transfusão de 10.000 a 20.000 céls./microl.
- A corticoterapia oral é o esteio do tratamento clínico inicial da plaquetopenia autoimune.
- Em pacientes com plaquetopenia autoimune sem resposta a corticoterapia, opções incluem a esplenectomia.
- A transfusão de plaquetas é indicada em pacientes com sangramento com risco de morte.
- Opções para o tratamento emergencial da plaquetopenia autoimune incluem a pulsoterapia com metilprednisolona ou a imunoglobulina venosa imune.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

A trombocitopenia ou plaquetopenia é definida por uma contagem de plaquetas abaixo de 150.000 céls./microL.

As plaquetopenias podem ser associadas a uma variedade de condições e o prognóstico também é muito variável. O quadro clínico pode ser benigno, sem nenhum risco de morte, até pacientes que devem ser tratados imediatamente devido ao risco imediato de morte.

A plaquetopenia pode ser classificada em:

- Leve: plaquetas entre 100.000 e 150.000 céls./microL.
- Moderada: plaquetas entre 50.000 e 99.000 céls./microL.
- Grave: plaquetas < 50.000/microL ou com sangramento associado.

A plaquetopenia grave, em geral, tem maior risco de sangramento, mas a correlação entre contagem de plaquetas e sangramento é pobre e o risco de sangramento varia de acordo com a condição subjacente e pode ser imprevisível.

Cerca de 2,5% da população tem contagens plaquetárias abaixo do limite inferior da normalidade. Variações significativas das contagens plaquetárias, como > 50% do basal, sempre devem levar a consideração e repetição dos resultados, mesmo em pacientes que ainda apresentem plaquetas dentro do limite da normalidade.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

Os principais mecanismos fisiopatológicos da trombocitopenia incluem diminuição da produção de plaquetas na medula óssea, destruição de plaquetas periféricas por anticorpos, consumo de plaquetas por trombos, diluição pela reanimação com líquidos ou transfusão maciça, sequestro de plaquetas no baço em indivíduos com hipertensão portal e/ou esplenomegalia por conta de outra condição.

As causas mais frequentes de plaquetopenia são a plaquetopenia autoimune, antes denominada púrpura trombocitopênica autoimune, e o uso de medicamentos.

No caso da plaquetopenia autoimune ocorre destruição plaquetária mediada por autoanticorpos que se ligam a antígenos plaquetários, levando a seu prematuro clareamento pelo sistema reticuloendotelial.

A incidência da plaquetopenia autoimune é de cerca de 60 a 70 casos a cada milhão de habitantes por ano nos Estados Unidos e no Reino Unido, se apenas considerarmos a forma que acomete adultos. Considerando os casos que acometem crianças, essa incidência passa a ser de mais de 100 casos por milhão de habitantes. A forma em adultos tem pior prognóstico e será o alvo principal da discussão do capítulo.

Outras doenças autoimunes podem estar associadas com plaquetopenia autoimune, como o lúpus eritematoso sistêmico (LES), em que a plaquetopenia secundária ocorre em um quarto a metade dos pacientes.

Entre outras causas de plaquetopenia devemos citar as situações clínicas que podem cursar com plaquetopenia e trombose:

- Trombocitopenia induzida por heparina: ocorre em menos de 5% dos pacientes que usam heparina. Ocorre desenvolvimento de anticorpos antiplaquetas que pode levar a tromboses, além de trombocitopenia. Em sua forma mais grave ocorre produção de anticorpos para fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF).
- Síndrome dos anticorpos antifosfolípides: associada com trombose arterial e/ou trombose venosa, os sítios arteriais mais comumente envolvidos são artérias cerebrais e mesentéricas.
- Coagulação intravascular disseminada (CIVD): também cursa com risco tanto de hemorragias como de trombose, geralmente venosa. Ocorre frequentemente em associação com condições como sepse e neoplasias malignas e em formas crônicas em hepatopatias.
- Microangiopatias trombóticas: as mais comuns são a púrpura trombocitopênica trombótica (PTT), síndrome hemolítica-urêmica (SHU) ou a microangiopatia induzida por drogas. Todas essas condições estão associadas com trombose de pequenos vasos, com formação de trombos ricos em plaquetas. Esses microtrombos podem ocorrer em qualquer órgão e podem ter evolução fulminante.
- Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN): causada pela perda de glicosil-fosfatidilinositol das membranas das células. Pode ocorrer trombose de veias intra-abdominais e cerebrais, juntamente com anemia hemolítica e/ou outras citopenias.
- Doenças da medula óssea: as plaquetas são produzidas na medula óssea a partir dos megacariócitos. Tipicamente, doenças da medula óssea, que prejudicam a produção de plaquetas, também reduzem a produção de outras células do sangue, causando pancitopenia. Os pacientes podem apresentar-se com sintomas de trombocitopenia (p. ex., hemorragia, petéquias) ou sintomas atribuíveis à anemia e/ou leucopenia (p. ex., fadiga e infecção).
- Hemotransfusões maciças ou reposição agressiva de volume: podem cursar com plaquetopenia dilucional, que é transitória e sem implicações clínicas.
- Esplenomegalia: cerca de um terço das plaquetas se encontra no baço, mas em situações de aumento do baço essa proporção pode ser bem maior, chegando até 90%. Complicações associadas a citopenias associadas à esplenomegalia, como infecções ou sangramento, são muito raras.
- Trombocitopenia gestacional: costuma ser leve, assintomática, ocorrendo tardiamente na gestação, com resolução espontânea após o parto. Não há associação com trombocitopenia fetal e não existe necessidade de modificar o manejo obstétrico, porém contagens plaquetárias < 70.000 céls./microL são raras e fazem suspeitar de outros mecanismos que justifiquem a plaquetopenia. Na gestação podem ocorrer síndrome HELLP ou pré-eclâmpsia, que podem cursar com plaquetopenia.
- Infecções: podem cursar tanto com supressão medular como com destruição periférica e consumo de plaquetas.
- Alterações plaquetárias congênitas: anomalia de May-Eglin, associada a plaquetas gigantes no esfregaço de sangue periférico, sín-

drome de Bernard-Soulier. O diagnóstico dessas condições é usualmente realizado na infância.

As principais causas de plaquetopenia estão resumidas na Tabela 1.

TABELA 1 Principais causas e frequência de plaquetopenia

Causa	Frequência
Pseudotrombocitopenia (causada por artefatos como EDTA no tubo de exame, entre outras causas)	Não estimada
Infecções com sepse bacteriana ou parasitárias como malária e babesiose	48-70%
Hiperesplenismo	15-18%
Coagulação intravascular disseminada (pode ser associada a neoplasias)	10-20%
Medicações não citotóxicas (incluem anti-inflamatórios, ranitidina e penicilinas, entre outras)	5-10%
Medicações citotóxicas	7%
Transfusão maciça	4-7%
Hepatite C	Não estimada
HIV	1-5%
Álcool	5%
Gestação	Não estimada
Produtos contendo quinino	Não estimada
Síndromes mielodisplásicas	1-3%
Microangiopatias trombóticas (como a púrpura trombocitopênica trombótica)	Não estimada
Síndrome do anticorpo antifosfolípide	Não estimada
Pré-eclâmpsia	Não estimada
Leucemias	< 1%
Anemia aplásica	< 1%
Doenças imunes (incluindo plaquetopenia autoimune idiopática)	10-20%
Trombocitopenias congênitas (síndrome de Wiskott-Aldrich, entre outras)	< 1%
Sem causa definida	10-15%

EDTA: ácido etilenodiamino tetra-acético.

Entre drogas potencialmente causadoras de plaquetopenia, além da heparina, temos as sulfas e penicilinas, agentes antiepilépticos (como carbamazepina e fenitoína), ranitidina, quinidina e o quinino.

O uso de quimioterapia mielotóxica ou radioterapia pode induzir uma mielossupressão dependente da dose que normalmente afeta todas as linhas de células do sangue.

ACHADOS CLÍNICOS

Plaquetopenias secundárias a doenças graves

As manifestações clínicas são dependentes da etiologia da plaquetopenia. Em pacientes com doenças graves que cursam com plaquetopenia, como sepse ou púrpura trombocitopênica trombótica, a plaquetopenia é, na maioria dos casos, um achado laboratorial, sendo menos relevante no contexto. Entretanto, muitas vezes a plaquetopenia pode servir como marcador prognóstico dessas síndromes.

Plaquetopenias como diagnóstico principal

Já nos pacientes cujo principal diagnóstico é plaquetopenia (independentemente da etiologia), as principais manifestações estão relacionadas a sangramentos: petéquias, púrpuras, hemorragias de mucosas (por exemplo, epistaxe, menorragia). Esses pacientes podem também apresentar outros sintomas, como febre ou alterações neurológicas, dependendo do diagnóstico de base.

Plaquetopenia autoimune

A plaquetopenia autoimune (PTI) em adultos é bem diferente da doença aguda que tipicamente aparece em crianças. Os adultos em geral apresentam quadro insidioso, sem ser precedido por doenças virais ou outras. A manifestação inicial na maioria dos casos é o aparecimento de púrpura por período de meses antes do diagnóstico e 35% dos pacientes apresentam-se assintomáticos, com achado de plaquetopenias, em geral acima de 30.000 mm^3. Esses pacientes, seguidos por longos períodos de tempo, não demonstraram aparecimento de sangramentos significativos.

Aproximadamente 70% dos pacientes com PTI são do sexo feminino, e 70%-75% se apresentam com idade abaixo de quarenta anos. Entretanto, em pacientes com mais de sessenta anos de idade não existe diferença de incidência entre os sexos.

Os sintomas são variáveis, com pacientes assintomáticos e outros com sangramentos leves com petéquias e hematomas. Raramente aparecem petéquias em palmas das mãos e plantas de pés; entretanto, sangramento de mucosas, oral ou do trato gastrointestinal pode ocorrer, eventualmente com formação de bolhas hemorrágicas. Epistaxe e menorragia são comuns, mas hematúria é rara. Alguns pacientes apresentam quadro de franca hemorragia em vários sítios, dos quais o potencialmente mais grave é o intracraniano. Essas manifestações ocor-

rem normalmente apenas quando plaquetopenias muito graves estão presentes.

Existem duas formas de apresentação:

- Forma aguda: o quadro clínico se desenvolve em dias a semanas e tem duração menor que seis meses; costuma acometer crianças, ter resolução espontânea, um bom prognóstico e raramente se cronifica. Tem excelente resposta a corticoide. Essa forma é responsável por 50% das plaquetopenias autoimunes, costuma ter pródromos de um quadro viral semanas antes e incidência semelhante entre homens e mulheres.
- Forma crônica: principal forma encontrada no adulto e tem duração maior que seis meses. O paciente tem um quadro clínico mais arrastado, com hematomas, até procurar o pronto-socorro. O hemograma mostra plaquetopenia, eventualmente anemia ferropriva. Raramente cura-se de modo espontâneo; muitos pacientes necessitam de tratamento de longo prazo, acometendo mais mulheres (mulheres:homens = 2-3:1).

TABELA 2 Avaliação do paciente com plaquetopenia e sangramento

Tipo de avaliação	Achados
Natureza do sangramento	Petéquias, púrpuras, equimoses
Sítios de sangramento	Pele, mucosas, gastrointestinal etc.
Padrão do sangramento	Recente ou antigo, frequência, severidade, espontâneo ou provocado
Situações em que ocorreu	Procedimentos dentários, cirurgias etc.
Uso de medicações	
Doenças associadas	Uremia, hepatopatia, coagulopatias, HIV, doenças autoimunes
Necessidade de transfusões prévias	
Alteração de sinais vitais	
Achados associados	Linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, febre
Presença de sítio único ou múltiplos sítios de sangramento	

A doença é denominada severa quando há sangramento e necessidade de intervenção terapêutica.

O diagnóstico de causas de plaquetopenia pode ser sugerido por achados clínicos:

- Febre: infecção, sepse, coagulação intravascular disseminada (CIVD) e PTT.
- Hepatoesplenomegalia: hepatopatia, hiperesplenismo, neoplasias como linfoma.
- Achados neurológicos: PTT e SHU, microangiopatia trombótica induzida por drogas, deficiência de vitamina B12 ou deficiência de cobre.
- Linfadenopatia: infecção, linfoma, outra malignidade.

A Tabela 2 resume a investigação em pacientes com plaquetopenia.

EXAMES COMPLEMENTARES E DIAGNÓSTICO

Em primeiro lugar, é necessário confirmar a presença de plaquetopenia, repetindo o exame e solicitando avaliação do esfregaço de sangue periférico, obtendo a contagem de plaquetas anteriores se disponível, e avaliando se existem outras anormalidades hematológicas.

O esfregaço de sangue periférico pode mostrar alterações sugestivas de causas de plaquetopenias. A presença de esquizócitos, por exemplo, sugere a presença de microangiopatias como a PTT. A presença de mieloblastos, por exemplo, é sugestiva de síndrome mielodisplásica e leucemias.

Um paciente com achado incidental de plaquetopenia assintomática com menos de 60 anos de idade, por exemplo, possui uma maior probabilidade de diagnóstico de plaquetopenia autoimune. Além de história, exame físico, hemograma e revisão do esfregaço de sangue periférico, devem ser solicitados poucos outros exames complementares, como sorologias para o HIV (HIV pode ser causa de plaquetopenia) e vírus da hepatite C.

Dosagens de anticorpos antiplaquetas têm sensibilidade ruim, variando de 50-70% com especificidade de 75 a 95%, de modo que não devem ser utilizados de rotina para diagnóstico das causas de plaquetopenia. Estudos de imagem e aspiração da medula óssea e biópsia de medula óssea não são necessários na maioria dos casos.

Deve-se sempre verificar as medicações de que o paciente faz uso, como, por exemplo, ranitidina,

e descontinuar se podem potencialmente causar plaquetopenia e não forem essenciais ao paciente.

Em pacientes com plaquetopenia autoimune e anemia desproporcional ao sangramento, a pesquisa de anemia hemolítica autoimune associada deve ser investigada, por meio de exames para pesquisa de hemólise (dosagem de LDH, bilirrubinas, haptoglobina e teste de Coombs direto).

O mielograma não é necessário para confirmação do diagnóstico de plaquetopenia autoimune. Deve ser realizado em pacientes com anormalidades sugestivas de mielodisplasia no sangue periférico, pacientes com 60 ou mais anos de idade, se recidiva após remissão completa, se refratário ao tratamento (plaquetopenia mantida após esplenectomia). Tipicamente o mielograma mostra celularidade normal, com eritropoiese e mielopoiese normais e megacariócitos presentes em números normais ou aumentados. Outros exames recomendados para exclusão de outras etiologias de plaquetopenia são discutidos na Tabela 3. Em mulheres gestantes com plaquetopenia severa, uma avaliação mais aprofundada com pesquisa de enzimas hepáticas, função renal e se necessário uma avaliação com hematologista é necessária, pois outras causas de plaquetopenia como pré-eclâmpsia e síndrome HELLP são relativamente frequentes.

TABELA 3 Exames laboratoriais em pacientes com plaquetopenias

▪ Hemograma completo
▪ Confirmação da plaquetopenia com contagem manual de plaquetas
▪ Esfregaço de sangue periférico
▪ Pesquisa de esquizócitos
▪ Sorologia para HIV, hepatite B e C
▪ Fator antinúcleo (FAN)
▪ Hormônio tireoestimulante (TSH)
▪ Mielograma (indicado em pacientes com mais de 60 anos de idade)
▪ Anticorpos antiplaquetas (alta sensibilidade para plaquetopenia autoimune, mas pouco acrescentam ao diagnóstico)

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial inclui todas as causas de trombocitopenia.

A PTT, por exemplo, pode apresentar alterações neurológicas e renais.

A trombocitopenia gestacional é um dos principais diagnósticos diferenciais, sendo relativamente comum, e é usualmente assintomática e leve; os pacientes não têm história prévia de plaquetopenia, não ocorre plaquetopenia fetal e resolução espontânea ocorre no final da gestação.

Quadros infecciosos virais ou bacterianos, como mononucleose e infecção pelo *Helicobacter pylori*, podem causar plaquetopenia aguda.

Hiperesplenismo e mielodisplasia também são diagnósticos diferenciais e deve ainda ser considerada a hipótese de trombocitopenias congênitas, como a síndrome de Wiskott-Aldrich e a anomalia de May-Eglin.

Outra causa de plaquetopenia a ser considerada, embora rara, é a aplasia pura da série megacariocítica com quadro indistinguível da PTI, exceto pela ausência medular de megacariócitos.

A Tabela 4 resume o diagnóstico diferencial das plaquetopenias de outras causas que não a plaquetopenia autoimune.

TABELA 4 Achados sugestivos de diagnósticos alternativos a plaquetopenia autoimune

Anemia	Pode estar associada a causas de pancitopenia como leucemias e mielodisplasia. Pode estar associada a plaquetopenia autoimune (síndrome de Evans)
Febre	Infecção, sepse, coagulação intravascular disseminada (CIVD) e PTT
Leucopenia	Associada a quadros mielodisplásicos e leucêmicos
Hepatoesplenomegalia	Hepatopatia, hiperesplenismo, neoplasias como linfoma
Confusão mental e outros achados neurológicos	PTT e SHU, microangiopatia trombótica induzida por drogas, deficiência de vitamina B12 ou deficiência de cobre
Dor óssea	Ocorre em leucemias
Linfadenopatia	Infecção, linfoma, outra malignidade
Macrocitose	Associada a mielodisplasias ou quadros hemolíticos
Artralgias e hemólise associada	Pode ocorrer em microangiopatias trombóticas
Tromboses associadas	Trombocitopenia induzida pela heparina (HIT), síndrome antifosfolípide ou hemoglobinúria paroxística noturna (HPN)

PTT: púrpura trombocitopênica trombótica; SHU: síndrome hemolítico-urêmica.

TRATAMENTO

O tratamento deve ser adequado para a condição associada.

Os pacientes que são saudáveis e não têm manifestações hemorrágicas não precisam de restrições de atividades físicas. A exceção são aqueles atletas em atividades de alto risco com plaquetopenia < 50.000 céls./microL, o que implica risco de sangramento.

As medicações antiplaquetárias devem ser evitadas, mas a profilaxia para trombose venosa profunda deve ser realizada se houver indicação.

Devem ser sempre lembrados os limites para indicação de transfusão de plaquetas para procedimentos, que são especificados na Tabela 5.

TABELA 5 Contagens de plaquetas seguras para procedimentos

Procedimento	Contagem de plaquetas segura
Extrações dentárias	> 30.000 plaquetas/mm³
Cirurgias menores	> 50.000 plaquetas/mm³
Cirurgias maiores	> 80.000 plaquetas/mm³
Bloqueios regionais dentários	> 30.000 plaquetas/mm³
Procedimentos endoscópicos	> 50.000 plaquetas/mm³
Neurocirurgias	> 100.000 plaquetas/mm³
Cateter venoso central	> 20.000 plaquetas/mm³
Punção lombar	> 50.000 plaquetas/mm³ (se sem neoplasias hematológicas > 20.000 plaquetas/mm³)
Punção de medula óssea	> 20.000 plaquetas/mm³

O tratamento é dependente da etiologia da plaquetopenia.

Em pacientes com plaquetopenia associada à quimioterapia ou por leucemias, por exemplo, o limiar para indicar transfusão profilática é contagem de plaquetas em níveis inferiores a 10.000 a 20.000 céls./microl.

A plaquetopenia autoimune crônica do adulto com plaquetas acima de 30.000 mm³ não necessita de tratamento, exceto se o paciente for submetido a algum procedimento cirúrgico. Nesse caso, o objetivo é manter o número de plaquetas acima dos níveis já discutidos. Alguns autores recomendam tratamento da plaquetopenia autoimune quando há contagem de plaquetas entre 10.000 e 30.000 U/L sem sangramento ou com sangramento leve.

A indicação de tratamento é indiscutível nas seguintes situações:

- Plaquetas inferiores a 10.000 mm³.
- Tendência grave/moderada a sangramento e plaquetas < 30.000 mm³.
- Risco elevado de sangramento com plaquetas < 50.000 mm³: trauma de sistema nervoso central (SNC), cirurgia recente.

Em pacientes fora de situação emergencial, a corticoterapia oral é o esteio do tratamento. A prednisona é usada em dose de 1,0-1,5 mg/kg/dia por duas a quatro semanas, com diminuição progressiva da dose nas semanas posteriores. A descontinuação lenta e progressiva ajuda a prevenir recidiva, segundo alguns autores. Em pacientes com plaquetas entre 10.000 e 20.000, boa parte dos autores recomenda iniciar tratamento, mas não necessariamente no serviço de emergência.

A resposta ocorre na maioria dos pacientes com duas semanas, mas a taxa de recorrência com corticosteroides é alta e pouco altera a evolução natural do paciente. Em fase aguda, ganha tempo até outras intervenções. Caso plaquetas < 10.000 céls./mm³, devem ser iniciadas outras terapêuticas.

O tratamento recomendado para pacientes com sintomas menores de sangramento também tem como primeira opção terapêutica o uso de corticoide via oral, e a maioria desses pacientes não requer hospitalização.

O benefício de hospitalização em pacientes com PTI nunca foi demonstrado pela literatura, e embora alguns autores recomendem a internação mesmo de pacientes com sangramentos leves, não existe evidência de benefício para essa conduta, exceto para situações emergenciais.

Pacientes sem resposta a corticoides podem usar a imunoglobulina endovenosa, que apresenta taxa de resposta de 85%. Essa é uma solução preparada a partir de *pool* de plasma de doadores voluntários com anticorpos normalmente presentes no sangue do homem adulto. Seu modo de ação é através do bloqueio de receptores Fc de células do sistema reticuloendotelial. A sua indicação essencial é a necessidade de elevação rápida na contagem plaquetária (sangramento excessivo) ou pré-procedimentos cirúrgicos. A dose usual é de 400 mg/kg/dia por cinco dias ou 1 g/kg/dia por dois dias, com 79% dos pacientes com plaquetas acima de 50.000 mm³ após o quinto dia de tratamento.

A pulsoterapia oral com dexametasona foi estudada para pacientes com contagem de plaquetas menores que 20.000 mm^3 ou menores que 50.000 mm^3 com sangramento significativo, com dose de 40 mg via oral de dexametasona por cinco dias. A resposta foi satisfatória em 85% dos pacientes e, no sétimo dia, em média, a contagem plaquetária ficou maior que 100.000 mm^3. Essa linha de tratamento é alternativa tanto para pulso com metilprednisolona, usado em situações emergenciais, como alternativa ao uso da prednisona via oral diária em pacientes crônicos, pois 53% dos pacientes apresentaram resposta sustentada, sem necessidade de novas terapias por dois a cinco anos de seguimento.

A esplenectomia foi o primeiro tratamento efetivo para a PTI e é alternativa para pacientes sem resposta a corticoterapia. Aproximadamente 75% apresentam resposta permanente, embora alguns estudos apresentem resultados piores. A maioria das recidivas ocorre nos dois primeiros anos. O procedimento pode ser não curativo (pois a opsonização das plaquetas ainda pode ocorrer), não deve ser realizado antes do período de evolução de quatro a seis semanas e geralmente é realizado após seis meses, pois os pacientes podem apresentar remissão espontânea, embora seja incomum em adultos. As evidências da literatura não são suficientes para realizar recomendações precisas sobre a esplenectomia. Usualmente é indicada em pacientes nas seguintes condições:

- Pacientes com necessidade de dosagem de prednisona superior a 0,1 mg/kg/dia para alcançar nível plaquetário seguro – sem sangramentos, após tentativa de redução da dose do corticoide ou que não conseguem manter contagem de plaquetas > 10.000 mm^3 sem sintomas de sangramento.
- Necessidade do uso de corticoide em dose maior que 0,25 mg/kg/dia após período mínimo de quatro a seis semanas (geralmente seis meses) de tratamento, para manter paciente assintomático ou contagem de plaquetas < 30.000 céls./mm^3 por período maior que três meses, com ou sem sangramento apesar de tratamento.

O procedimento é considerado inapropriado em pacientes com plaquetas > 50.000 mm^3 e sem sangramento. É associado com sangramento e deve ser realizado apenas se com tratamento com imunoglobulina ou, alternativamente, Ig anti-D (em pacientes Rh+, sendo a hemólise aloimune o seu principal efeito colateral) e corticoides a contagem plaquetária for maior que 30.000 mm^3 (idealmente maior que 50.000 mm^3).

Os pacientes deverão ser imunizados com vacina antipneumocócica polivalente, contra *H. influenzae* B e meningocócica, pelo risco de infecção bacteriana fatal pós-esplenectomia, em período mínimo de duas semanas pré-procedimento. O risco de infecções graves pelo restante da vida é relativamente pequeno. Em pacientes com risco cirúrgico alto, a irradiação esplênica e a embolização parcial esplênica são alternativas; a retirada de baço acessório também pode apresentar resultados.

Os pacientes podem evoluir com plaquetopenia autoimune refratária, que é definida pela presença de quatro critérios:

- Contagem de plaquetas < 30.000 apesar do tratamento.
- Persistência de plaquetopenia autoimune por mais de três meses.
- Falha em responder à esplenectomia.
- Necessidade de tratamento para evitar sangramento espontâneo.

O tratamento desses pacientes é dependente dos seguintes fatores:

- Idade.
- Gravidade e tipo de sangramento.
- Contagem plaquetária.
- Estilo de vida.

Existem critérios para definir a resposta ao tratamento, e são os seguintes:

- Resposta completa: ausência de sangramento com contagem plaquetária maior que 100.000 céls./mm^3.
- Resposta parcial: contagem plaquetária maior que 30.000 céls./mm^3 e ausência de sangramento.
- Sem resposta: sangramento ou contagem plaquetária menor que 30.000 céls./mm^3.

Na maioria dos pacientes uma resposta parcial é considerada satisfatória. Alternativas terapêuticas para pacientes não respondedores incluem imunossupressores como vincristina e ciclofosfamida e o danazol, que é supressor de LH/FSH. Estudos recentes demonstraram benefício com anticorpos

monoclonais anti-CD20 como o rituximab e agonistas do receptor da eritropoetina, embora um estudo de 2012 tenha achado resultados decepcionantes com o rituximab. Agentes trombopoéticos como a romiplostim foram melhores que o tratamento usual em um estudo.

Tratamento emergencial da PTI

O tratamento emergencial é necessário para pacientes com menos de 30.000 plaquetas/mm^3 de plaquetas e com sangramento ativo do trato gastrointestinal, geniturinário, ou principalmente do SNC; nesses casos, o paciente apresenta risco imediato de morte.

O objetivo é elevar rapidamente a contagem plaquetária em período igual ou menor que 24 horas. A hospitalização desses pacientes é necessária.

A primeira modalidade é a transfusão plaquetária. Embora a destruição de plaquetas nesses pacientes seja rápida, quase todos os pacientes após transfusão plaquetária conseguem manter contagem de plaquetas acima de 20.000 mm^3, e alguns mantêm níveis plaquetários apropriados por até cinco dias; portanto, dando suporte hemostático crítico necessário para as primeiras horas. A única indicação de transfusão de plaquetas é a presença de sangramento com risco de morte, ao exemplo de sangramento intracraniano ou sangramento gastrointestinal severo. Alguns autores recomendam transfusão de plaquetas profilática se plaquetas abaixo de 5.000 mm^3 ou se abaixo de 10.000 mm^3 e paciente com febre, mas o benefício dessas medidas é extremamente questionável e nenhum consenso dá suporte a essa prática.

Deve-se conjuntamente iniciar o tratamento imunomodulador. A pulsoterapia com metilprednisolona 1 g ao dia via endovenosa deve ser feita por três dias consecutivos; a medicação é diluída em 500 mL de salina fisiológica e infundida em duas a três horas. Deve-se realizar profilaxia para infecção disseminada por estrongiloides nesses casos.

A imunoglobulina é administrada de forma já descrita neste capítulo. Sua resposta é mais rápida que a da pulsoterapia com corticoide, mas a diferença de eficácia a favor da imunoglobulina é pequena e seu custo é bem mais elevado. Porém, em situações de extrema urgência, como sangramentos de SNC, a diferença de tempo de ação se torna relevante.

Em pacientes com sangramento importante, apesar das medidas clínicas, foi relatado benefício com o uso do fator VIIa recombinante humano. A experiência, entretanto, ainda é limitada a relatos de casos e seu uso deve ser restrito a casos extremos.

INDICAÇÕES DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR, TERAPIA INTENSIVA E SEGUIMENTO

Os pacientes com plaquetopenia e sangramento significativo têm indicação de internação de urgência.

Pacientes sem sangramento, mas com plaquetopenia significativa podem ser manejados ambulatorialmente desde que referenciados logo para o hematologista e façam acompanhamento próximo com ele.

Em relação aos pacientes sem sangramento significativo, mas com plaquetas abaixo de 10.000 céls./mm^3, iniciam tratamento internado conforme protocolo de nosso serviço, com alvo de alta precoce se resposta.

COMPLICAÇÕES

As principais complicações são os sangramentos de SNC; sangramentos de outros sítios também podem ocorrer.

Anemia pode ocorrer por sangramentos e ocasionalmente anemia hemolítica pode estar associada, na chamada síndrome de Evans.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Arnold DM, Heddle NM, Carruthers J, Cook DJ, Crowther MA, Meyer RM, et al. A pilot randomized trial of adjuvant rituximab or placebo for nonsplenectomized patients with immune thrombocytopenia. Blood. 2012;119:1356.
2. Arnold DM. Bleeding complications in immune thrombocytopenia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2015;2015:237.
3. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. Br J Haematol. 2003;120:574-96.
4. Cheng Y, Wong RSM, Wong MB, Soo YOY, Chui CH, Lau FY, et al. Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone. NEJM. 2003;349(9):831-6.
5. George JN, Arnold DM. Immune thrombocytopenia (ITP) in adults: Initial treatment and prognosis. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 14 abr. 2018.

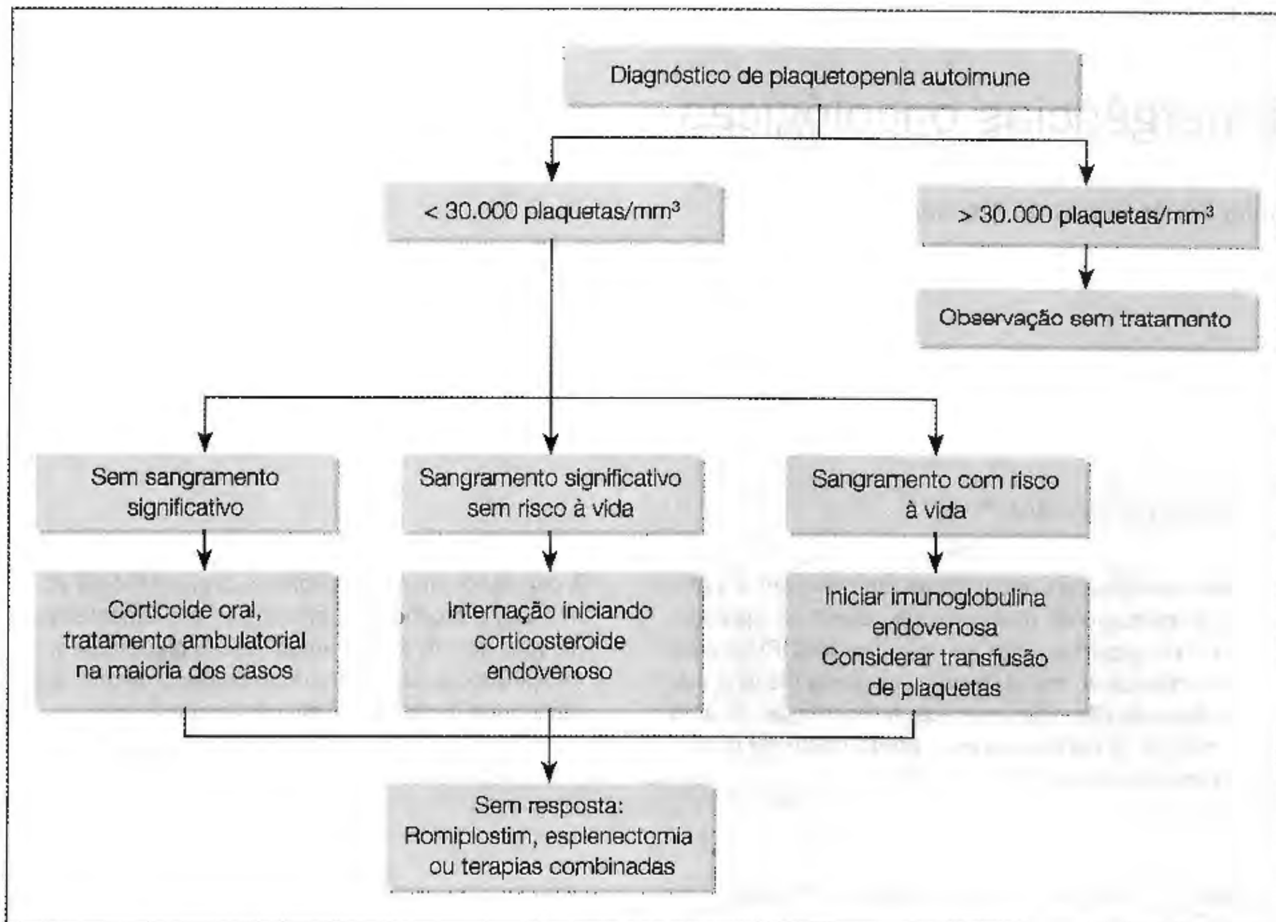


FIGURA 1 Plaquetopenias.

6. Imbach P, Kühne T, Signer E. Historical aspects and present knowledge of idiopathic thrombocytopenic purpura. Br J Haematol. 2002;119:894-900.
7. Kuçukkaya RD, Gushiken FC, López JA. Thrombocytopenia. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT. Williams hamatology. 7. ed. Mc-Graw-Hill; 2006. p. 1749-84.
8. Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, Macik G, Pabinger I, Selleslag D, et al. Romiplostin or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. NEJM. 2010;363:1889-99.
9. Lechner K. Management of adult immune thrombocytopenia. Rev Clin Exp Hematol. 2001;5(3):222.
10. Mithoowani S, Gregory-Miller K, Goy J, Miller MC, Wang G, Noroozi N, et al. High-dose dexamethasone compared with prednisone for previously untreated primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. Lancet Haematol. 2016;3:e489.
11. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood. 2011;117:4190.
12. Neunert C, Noroozi N, Norman G, Buchanan GR, Goy J, Nazi I, et al. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. J Thromb Haemost. 2015;13:457-64.
13. Provan D, Newland A. Fifty years of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): management of refractory ITP in adults. Br J Haematol. 2003;118:933-44.
14. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood. 2010;115:168.
15. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood. 2009;113(1):2386-93.
16. Stasi R, Provan D. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. Mayo Clin Proced. 2004;79:504-22.
17. Vesely SK, Perdue JJ, Rizvi MA, Terrell DR, George JN. Management of adult patients with persistent idiopathic thrombocytopenic purpura following splenectomy: a systematic review. Ann Intern Med. 2004;140:112.
18. Williamson DR, Albert M, Heels-Ansdell D, Arnold DM, Lauzier F, Zarychanski R, et al. Thrombocytopenia in critically ill patients receiving thromboprophylaxis: frequency, risk factors, and outcomes. Chest. 2013;144:1207.

103

Emergências oncológicas

Júlio César Garcia de Alencar

Pontos importantes

- As emergências oncológicas representam um amplo espectro de doenças que podem se apresentar no departamento de emergência (DE) como e manifestação inicial de uma neoplasia maligna previamente não diagnosticada, a progressão de uma doença já conhecida ou o efeito colateral do tratamento oncológico.
- A condição clínica do paciente previamente à admissão, o prognóstico oncológico e a expectativa de vida devem ser levantados, e o planejamento terapêutico e os objetivos do cuidado devem ser discutidos durante a avaliação inicial.

TABELA 1 Principais emergências oncológicas

Metabólicas	Hipercalcemia
	Hiponatremia por síndrome de secreção inapropriada de hormônio diurético (SIADH)
	Síndrome de lise tumoral
Mecânicas	Tamponamento pericárdico
	Derrame pleural
	Síndrome da veia cava superior
	Hipertensão intracraniana induzida por neoplasia
	Síndrome de compressão medular
	Síndrome de hiperviscosidade
	Obstrução intestinal
Relacionadas ao tratamento	Mucosite
	Neutropenia febril
	Trombocitopenia
	Efeitos tóxicos diretos de quimioterápicos em órgãos e sistemas

SÍNDROME DE LISE TUMORAL

Etiologia e fisiopatologia

A síndrome de lise tumoral (SLT) é uma das complicações mais comuns relacionadas ao câncer, descrita por Bedrna e Polcák em 1929. A síndrome é uma emergência oncológica que se caracteriza por um conjunto de distúrbios hidroeletrolíticos (DHE) que surge devido à rápida destruição de um grande número de células malignas.

A incidência e a gravidade da SLT dependem da massa tumoral, do potencial para a lise das células tumorais, das características do paciente e dos cuidados de suporte. Quanto maior a massa da neoplasia, maior será a quantidade de conteúdos celulares libertados após a administração de terapia antitumoral eficaz. Tumores com um elevado potencial para desenvolver SLT incluem linfomas de alto grau, leucemias agudas e outros tumores de proliferação

rápida. A SLT pode ocorrer em até 40% dos pacientes com linfoma de alto grau em quimioterapia.

A SLT é caracterizada por distúrbios eletrolíticos e metabólicos causados pela liberação maciça e abrupta de componentes celulares no sangue após a rápida lise de células neoplásicas, que não pode ser compensada pelos tampões corporais e nem pela capacidade excretora dos túbulos renais. A estratificação de risco de SLT está descrita na Tabela 2.

A SLT ocorre principalmente após quimioterapia convencional. No entanto, corticosteroides, radiação, agentes hormonais ou terapias imunobiológicas com anticorpos também podem precipitá-la. Menos frequente é a SLT espontânea, que pode se desenvolver antes do início da terapia antineoplásica ou a SLT após procedimentos invasivos, como biópsias, embolização e cirurgias.

Achados clínicos

Os sinais e sintomas relacionam-se às anormalidades eletrolíticas e metabólicas subjacentes e não são específicos para esta síndrome (Tabela 3). A SLT tem duas formas: a laboratorial, em que temos apenas os DHE da síndrome, porém sem nenhum tipo de repercussão clínica; e a clínica, em que, além dos DHE, o paciente desenvolve alterações clínicas que demandam intervenções para o seu tratamento adequado (p. ex., insuficiência renal aguda, arritmias cardíacas etc.).

O mecanismo fisiopatológico da injúria renal aguda (IRA) na SLT foi descrito pela primeira vez por Crittenden e Ackerman em 1977, com a formação de cristais de ácido úrico no sistema coletor renal em pacientes com carcinoma gastrointestinal disseminado e IRA. Atualmente, o papel da hiperuricemia no desenvolvimento de IRA é bem conhecido: a cristalização de ácido úrico e a precipitação nos túbulos renais, além de mecanismos independentes de cristais. No entanto, outros fatores também são responsáveis pela IRA no cenário de SLT, como a deposição tubular de cristais de fosfato de cálcio.

Exames complementares

O diagnóstico de SLT é feito a partir dos critérios de Cairo-Bishop (Tabelas 4 e 5).

É necessária a distinção entre SLT assintomática, definida por anormalidades laboratoriais, e SLT clínica ou sintomática, que ocorre com menor frequência. A incidência de anormalidades laboratoriais em pacientes hematológicos é de 40-70%, já a incidência de SLT clínica é de 3% a 27%.

Tem sido relatado aumento da incidência de SLT em pacientes com várias formas de malignidades sólidas, incluindo cânceres pulmonares, ginecológicos, gastrointestinais, neurológicos e sarcomas e mesmo em doenças hematológicas como a leucemia linfocítica crônica (LLC), historicamente considerada como de baixo risco para o desenvolvimento de SLT. Uma razão para isso é o estabelecimento de terapias direcionadas com alta eficácia em tumores sólidos e novos agentes anticancerígenos altamente eficazes, como o ibrutinibe e inibidores da BCL-2.

Mirrakhimov et al. (2014) identificaram, em pacientes portadores de neoplasias metastáticas, diminuição da função renal, elevação da lactato desidrogenase (LDH) e níveis elevados de fósforo, potássio e ácido úrico como potenciais fatores de risco para a SLT em tumores sólidos. Não está claro se a metástase hepática representa um fator de risco individual para o desenvolvimento de SLT ou é um marcador de doença avançada.

TABELA 2 Estratificação de risco de síndrome de lise tumoral

Tipo de câncer	Risco		
	Alto	Intermediário	Baixo
Linfoma não Hodgkin	Burkitt	Linfoma difuso de grandes células B	Linfoma não Hodgkin indolente
Leucemia linfoblástica aguda	Leucócitos ≥ 100.000	Leucócitos 50.000-100.000	Leucócitos ≤ 50.000
Leucemia mieloide aguda	Leucócitos ≥ 50.000	Leucócitos 10.000-50.000	Leucócitos ≤ 10.000
Leucemia linfocítica crônica	–	Leucócitos 10.000-100.000 Tratamento com fludarabina	Leucócitos ≤ 10.000
Outras neoplasias hematológicas ou tumores sólidos	–	Proliferação rápida Alta sensibilidade ao tratamento citotóxico	Outros pacientes

TABELA 3 Distúrbios eletrolíticos metabólicos na síndrome de lise tumoral

Complicação	Etiologia	Manifestação	Manejo
Hipercalemia	Liberação de potássio intracelular a uma taxa que excede a depuração renal	Fraqueza muscular, parestesias Náuseas e vômitos Alterações eletrocardiográficas	Hidratação agressiva Gluconato de cálcio Bicarbonato de sódio Solução de glicose e insulina Diuréticos de alça Resinas de troca Hemodiálise
Hiperfosfatemia	Liberação de fósforo intracelular a uma taxa que excede depuração renal	Injúria renal aguda Hipocalcemia secundária	Hidratação agressiva Restrição dietética Solução de glicose e insulina Quelantes de fósforo Hemodiálise
Hipocalcemia	Secundária a hiperfosfatemia e a deposição tecidual de fosfato de cálcio	Contrações musculares e tetania Confusão mental Convulsão	Manejo de hiperfosfatemia
Hiperuricemia	Liberação de ácido úrico intracelular a uma taxa que excede depuração renal	Injúria renal aguda	Alopurinol Rasburicase Hemodiálise
Acidose láctica	Hipovolemia e injúria renal aguda	Acidemia	Reposição volêmica Correção da acidose

TABELA 4 Critérios de Cairo-Bishop para diagnóstico de síndrome de lise tumoral

Critérios laboratoriais	Critérios clínicos
Ácido úrico igual ou superior a 8 mg/dL ou aumento de 25% do basal	Creatinina igual ou superior a 1,5 vez o limite superior da normalidade
Potássio igual ou superior a 6,0 mEq/L ou aumento de 25% do basal	Arritmia cardíaca ou morte súbita
Fósforo igual ou superior a 6,5 mg/dL ou aumento de 25% do basal	Convulsão
Cálcio igual ou inferior a 7 mg/dL ou redução de 25% do basal	
Diagnostico: 2 critérios laboratoriais 3 dias antes ou 7 dias depois de terapia citotóxica + 1 critério clínico.	

TABELA 5 Critérios de Cairo-Bishop para gravidade de síndrome de lise tumoral

Variável	Grau 0	Grau I	Grau II	Grau III	Grau IV	Grau V
Creatinina	Nenhuma	< 1,5 x não atribuível ao quimioterápico	> 1,5-3,0 x não atribuível ao quimioterápico	> 3,0-6,0 x não atribuível ao quimioterápico	> 6,0 x não atribuível ao quimioterápico	Morte
Arritmia cardíaca	Nenhuma	Nenhuma intervenção indicada	Nenhuma intervenção urgente indicada	Sintomática e não controlada com medicação ou dispositivo (p. ex., desfibrilador)	Ameaçadora a vida (p. ex., arritmia associada com insuficiência cardíaca, hipotensão ou síncope)	Morte
Convulsão	Nenhuma	–	Uma crise generalizada breve, convulsões bem controladas com medicação ou raras convulsões focais	Convulsão com alteração de consciência, convulsões não controladas com medicação	Convulsões prolongadas, repetidas e de difícil controle	Morte

Tratamento

A prevenção é a melhor forma de manejar a SLT. Em pacientes com alto risco de SLT ou com neoplasias sólidas avançadas ou metastáticas, antes de receberem terapia especifica, sugere-se a dosagem de LDH, ácido úrico, fósforo, potássio e função renal. Se anormais, considerar terapia para redução de ácido úrico, como hidratação e alopurinol, a menos que contraindicados, e correção de causas potenciais de insuficiência renal.

Recomenda-se ainda a dosagem de ácido úrico, fósforo, potássio e LDH 4 h após o início da quimioterapia ou radioterapia. A descontinuação da profilaxia deve ser considerada após a conclusão do tratamento oncológico ou quando os marcadores séricos (ácido úrico, potássio, fósforo, cálcio, LDH e creatinina) estiverem dentro dos limites normais por pelo menos duas medidas consecutivas com intervalo de algumas horas. É razoável monitorar os pacientes por pelo menos 24 horas após a descontinuação da profilaxia de SLT para garantir que não haja desenvolvimento de SLT.

Pacientes com risco de desenvolvimento de SLT devem receber hidratação endovenosa de 3 L/m^2/dia ou suficiente para manter uma diurese de 100 $mL/m^2/h$ ou 2 mL/kg/h. Solução salina ou de ringer lactato pode ser utilizada, com a ressalva de que soluções salinas podem causar acidose hiperclorêmica e ringer lactato contém potássio.

Diuréticos podem ser utilizados desde que excluídas hipovolemia e uropatia obstrutiva. A combinação de hidratação endovenosa e aumento do fluxo urinário promove a excreção de ácido úrico e fosfato, além de melhorar o volume intravascular, o fluxo sanguíneo renal e a filtração glomerular.

Alcalinização urinária é controversa. A justificativa para essa abordagem reside no fato de que um pH alcalino da urina promove solubilidade ácida e sua remoção. Normalmente, um inibidor da anidrase carbônica como a acetazolamida ou bicarbonato de sódio são utilizados para atingir um pH urinário de pelo menos 6,5. Contudo, essa abordagem não se mostrou superior à administração apenas de solução salina normal. Além disso, a alcalinização da urina ou do sangue pode favorecer a precipitação dos sais de fosfato de cálcio nos tecidos moles e nos túbulos renais, potencialmente agravando a insuficiência renal. O pH sérico mais alcalino diminui os níveis de cálcio ionizado via aumento da avidez albumina-cálcio, potencialmente piorando a hipocalcemia existente e precipitando a tetania. Assim, a alcalinização urinária só deve ser considerada em casos de hiperuricemia grave em que a rasburicase não estiver disponível.

Alopurinol está indicado em situações de risco moderado para SLT (Tabela 2) 2-3 dias antes de iniciar quimioterapia. A dose de alopurinol é de 100 mg/m^2/dose a cada 8 h (ou 10 mg/kg/dia, máximo de 800 mg/dia divididos em 3 tomadas) VO. O alopurinol funciona bloqueando a enzima xantina oxidase. Em casos raros, o alopurinol pode levar a reações de hipersensibilidade manifestadas como erupções cutâneas, aumento de transaminases e lesão renal aguda na forma de nefrite intersticial aguda.

Febuxostate pode ser considerado em pacientes com risco intermediário de SLT, doença renal prévia ou história de intolerância ao alopurinol. Febuxostate é um inibidor da xantina oxidase que não requer modificação de dose em doença renal.

A rasburicase está indicada em pacientes de alto risco (Tabela 2) ou situações nas quais o alopurinol pode ter benefício limitado (ácido úrico sérico basal alto ou ácido úrico alto apesar do uso de alopurinol). A dose recomendada é de 0,15-0,2 mg/kg, uma vez ao dia. Recomenda-se que o alopurinol seja suspenso.

Pacientes com SLT estabelecida, a menos que anúricos, devem receber fluidos intravenosos com o objetivo de débito urinário de pelo menos 2 mL/kg por hora. Para indivíduos com risco aumentado de sobrecarga volêmica, como pacientes com doença renal ou cardíaca prévias, deve-se considerar a administração de diuréticos de alça IV, como a furosemida, com o intuito de diminuir o risco de edema pulmonar e aumentar o débito urinário. A administração de diuréticos de alça também pode melhorar o controle da hipercalemia em pacientes com SLT. No entanto, o papel dos diuréticos de alça não é baseado em evidências; assim, deve ser abordado individualmente.

Hemodiálise ou outras formas de terapia de substituição renal devem ser consideradas em pacientes anúricos, que apresentem hipercalemia refratária, hipocalcemia sintomática ou um produto cálcio-fósforo igual ou maior do que 70. Como há liberação contínua dessas substâncias e como

a depuração de fosfato com terapia dialítica é dependente do tempo, as modalidades contínuas são frequentemente preferidas em relação à hemodiálise intermitente.

Seguimento

O monitoramento de anormalidades laboratoriais antes e durante os primeiros sete dias de terapia anticâncer é necessário, especialmente em pacientes que estão em risco intermediário e alto para SLT. Pacientes de alto risco também devem receber monitorização cardíaca contínua e dosagem de eletrólitos, creatinina e ácido úrico a cada 4 a 6 horas após o início da terapia. Aqueles com risco intermediário devem ser monitorados em laboratório a cada 8 a 12 horas e aqueles com baixo risco devem ser submetidos a esse monitoramento diariamente.

O monitoramento deve continuar durante todo o período durante o qual o paciente está em risco para a SLT, que depende do regime terapêutico. Pacientes com SLT laboratorial e comorbidades cardíaca ou renal, e pacientes com SLT estabelecida devem ser admitidos e internados em uma unidade de terapia intensiva (UTI).

SÍNDROME DA VEIA CAVA SUPERIOR

Etiologia e fisiopatologia

A síndrome da veia cava superior (SVCS) consiste no conjunto de sinais e sintomas resultantes da obstrução parcial ou total do fluxo de sangue pela veia cava superior. Ocorre nos EUA em cerca de 15.000 pessoas a cada ano, principalmente como complicação em pacientes com neoplasia avançada com sobrevida média de 7-8 meses. Quando a síndrome da veia cava superior é a manifestação inicial de uma neoplasia, a sobrevida média é de 1 ano.

A veia cava superior (VCS) é formada pela junção das veias inominadas (braquiocefálicas) esquerda e direita e é encarregada do retorno de sangue da cabeça, pescoço, extremidades superiores e tronco para o coração. Faz parte do sistema venoso de baixa pressão, tem paredes finas e suscetíveis a danos por uma variedade de mecanismos patológicos.

Os mecanismos patológicos da SVCS podem ser divididos em três categorias: comprometimento da anatomia do vaso, comprometimento do fluxo venoso e perda da integridade da parede do vaso. Esses mecanismos frequentemente coexistem em pacientes com SVCS. A compressão extrínseca levando a obstrução da VCS por uma massa no mediastino é a causa mais comum de SVCS. Outra causa emergente é a inflamação da parede venosa, fibrose e eventual trombose, que também podem levar à estenose do vaso.

As principais etiologias da SVCS podem ser divididas em malignas (60-80% dos casos) e benignas (cerca 40% dos casos). Entre as causas malignas, neoplasia maligna de pulmão (principalmente não pequenas células) e linfoma não Hodgkin representando 60-90% dos casos, com maior prevalência do primeiro. Entre as causas benignas, trombo intrínseco secundário ao uso de dispositivos intravenosos, como cateter de hemodiálise, marca-passo e cateteres de longa permanência para quimioterapia, nutrição parenteral e antibioticoterapia, é causa emergente e representa 20-40% dos casos. Causas mais raras incluem infecções e fibrose de mediastino.

Achados clínicos

A congestão venosa resultante da diminuição de drenagem do fluxo sanguíneo resulta em um quadro clínico relacionado ao aumento das pressões venosas na parte superior do corpo. Os sintomas e sinais mais comuns da SVCS são edema do pescoço (100%), dispneia (54-83%), edema do tronco ou membros superiores (38-75%), edema facial (48-82%), dor torácica (15%), tosse (22-58%), veias colaterais torácicas dilatadas (38%), perda de peso (10-31%), distensão venosa jugular (27%), paresia do nervo frênico (16%), pletora (13%) e disfagia (10-13%). Outros achados, mas com correlação maior com a doença de base que com a compressão de veia cava, incluem cefaleia, rouquidão e disfagia. É importante na avaliação dos pacientes observar a duração dos sintomas, os diagnósticos anteriores de patologias malignas, ou procedimentos intravasculares anteriores. Na maioria dos casos, os sintomas são progressivos ao longo de várias semanas, e em alguns casos, a circulação colateral se desenvolve. A Tabela 6 sumariza os sinais e sintomas da SVCS.

Sinais de alarme da SVCS são estridor (indica edema laríngeo) e cefaleia, confusão mental e sonolência (indicam edema cerebral). A gravidade dos sintomas depende do grau de estenose da VCS e da velocidade de início dos sintomas.

TABELA 6 Sintomas e sinais associados com a síndrome da veia cava superior

▪ Edema facial	▪ Tosse
▪ Edema de membros superiores	▪ Rouquidão
▪ Pescoço distendido veias	▪ Estridor
▪ Peito distendido veias	▪ Síncope
▪ Pletora facial	▪ Dores de cabeça
▪ Sintomas visuais	▪ Confusão
▪ Dispneia	▪ Obnubilação

Exames complementares

O diagnóstico da SVCS é clínico-radiológico, no entanto, a radiografia de tórax pode ser normal em até 16% dos pacientes. A ultrassonografia pode ser utilizada para descartar trombo venoso, mas, devido à interposição das costelas sobrejacentes entre a sonda e o mediastino, há dificuldade de fazer imagem direta da VCS. A ultrassonografia com Doppler pode revelar reversão de fluxo na veia torácica interna, que é indicativa de obstrução da VCS, além de poder mostrar a resolução do bloqueio e retorno ao fluxo normal após o tratamento bem-sucedido.

A tomografia de tórax com contraste endovenoso é o exame de escolha para o diagnóstico com sensibilidade de 96% e especificidade de 92%. Além de mostrar o local de obstrução, pode diferenciar compressão extrínseca por tumor ou trombose intravascular e guiar biopsia percutânea. A ressonância magnética (RM) com contraste é uma modalidade de diagnóstico com sensibilidade e especificidade de até 100%. Para pacientes alérgicos ao contraste ou com dificuldade de acesso venoso para injeção, a RM padrão geralmente é suficiente para o diagnóstico.

A cavografia da VCS geralmente é realizada antes do implante do *stent*, e é considerada o padrão ouro para detectar obstrução trombótica e extensão da trombose. Mostrou-se melhor do que a TC convencional para visualizar vasos colaterais opacificados, extensão de trombos em vasos periféricos e o grau de obstrução (Tabela 7). É menos útil para revelar causas de obstrução além do trombo. A Tabela 7 apresenta a classificação da síndrome da veia cava superior.

O diagnóstico histológico é necessário para confirmar a presença de condições malignas. Uma consideração a ser realizada é se existem alternativas para o diagnóstico menos invasivas, pois uma biópsia periférica local pode ser uma opção diagnóstica evitando um procedimento invasivo e com potencial de complicações como a mediastinoscopia. O exame citológico do escarro pode resultar em diagnóstico em pacientes que têm câncer endobrônquico. O derrame pleural é comum (afetando cerca de dois terços dos pacientes com SVCS); nesses casos, a toracocentese e a análise citológica do líquido pleural devem ser fortemente consideradas, embora diagnóstico específico ocorra em apenas 50% dos casos. A broncoscopia é diagnóstica em 50 a 70% dos casos e a biópsia transtorácica é diagnóstica em 75% dos casos, enquanto a mediastinoscopia ou mediastinotomia têm um rendimento diagnóstico maior que 90%. Particularmente no caso do linfoma, o tecido é necessário para caracterizar a arquitetura nodal e o tipo de células, e também para poder realizar imuno-histoquímica de forma a caracterizar o subtipo do linfoma.

TABELA 7 Classificação da síndrome da veia cava superior

Categoria	Descrição
I	Até 90% de estenose da veia cava superior com veia ázigos pérvia
II	Mais de 90% de estenose da veia cava superior com veia ázigos pérvia e fluxo em direção ao átrio direito
III	Mais de 90% de estenose da veia cava superior com fluxo reverso na veia ázigos
IV	Obstrução completa da veia cava superior e de uma ou mais de suas tributárias maiores

Tratamento

O tratamento da SVCS é dividido em terapia de suporte e terapia definitiva e infelizmente pouco guiado por evidências da literatura. Uma manobra terapêutica óbvia é elevar a cabeça do paciente para diminuir a pressão hidrostática e, consequentemente, o edema. Não há dados que documentem a eficácia dessa manobra, mas é simples e sem risco.

A terapia com glicocorticoides (dexametasona, 4 mg a cada 6 horas) é comumente prescrita, embora seus efeitos sejam duvidosos. Os glicocorticoides reduzem a carga tumoral em linfomas e timoma e são, portanto, mais propensos a reduzir a obstrução em pacientes com linfoma ou timoma do que naqueles com outros tipos de tumor. Deve-se lembrar que o uso de glicocorticoides pode prejudicar o resultado da biópsia e deve ser evitado até a realização da obtenção de material histológico.

O tratamento de pacientes com SVCS sem sinais de alarme deve ser realizado após o estabelecimento do diagnóstico etiológico. Os pacientes com sinais

TABELA 8 Estadiamento da síndrome da veia cava superior (SVCS)

Classificação	Incidência estimada	Definição
0: Assintomática	10%	Evidência radiológica da SVCS sem sintomas
1: Leve	25%	Edema em cabeça e pescoço (distensão vascular), cianose e pletora
2: Moderada	50%	Edema em cabeça e pescoço com alteração funcional (disfagia leve, tosse, alteração leve a moderada de cabeça e mandíbula ou movimentos oculares, distúrbios visuais e edema ocular)
3: Severa	10%	Edema cerebral leve a moderada (cefaleia, tonturas) ou edema laríngeo leve/moderado ou diminuição da reserva cardíaca (síncope com movimento da cabeça)
4: Ameaçadora à vida	5%	Edema cerebral significativo (confusão, obtundação) ou edema laríngeo significativo (estridor) ou comprometimento hemodinâmico significativo (síncope sem fatores precipitantes, hipotensão e insuficiência renal)
5: Fatal	< 1%	Morte

de alarme devem ser manejados em sala de emergência ou unidade de terapia intensiva com atenção à perviedade de vias aéreas. Esses pacientes devem ser tratados imediatamente com *stent* endovascular ou radioterapia, com preferência do primeiro.

As evidências de comparação de esquema e doses de fracionamento de radioterapia são limitadas. Os esquemas de fracionamento mais eficazes envolvem doses relativamente grandes de 3-4 Gy para as primeiras 2-5 frações, seguidas pelo fracionamento convencional de 2 Gy a uma dose total de 30-50 Gy. O campo de radiação inicial deve abranger a doença macroscópica e os leitos linfonodais adjacentes, e pode ser alterado durante o tratamento, conforme apropriado, dada a alteração dos sintomas ou tamanho do tumor. Uma revisão sistemática encontrou alívio completo dos sintomas de obstrução da veia cava superior em 78% dos pacientes com carcinoma de pequenas células e 63% daqueles com câncer de pulmão não pequenas células em 2 semanas. A melhora é muitas vezes aparente dentro de 72 horas. Em uma série de casos de pacientes que receberam radioterapia (na maioria dos pacientes como a única terapia), o alívio completo da obstrução da veia cava foi observado em 31% dos pacientes e alívio parcial em 23% dos pacientes.

O *stent* endovascular é considerado tratamento de primeira escolha para causas benignas e tem uso crescente em causas neoplásicas. Anticoagulação pode ser indicada no tratamento de etiologia de SVCS por trombose quando terapia com *stent* não for disponível.

SVCS de etiologia neoplásica deve ser tratada com o estabelecimento do tratamento para a doença oncológica. Quimioterapia costuma ser o tratamento de escolha para neoplasia maligna de pulmão pequenas células e linfoma.

O uso de diuréticos também é controverso, carece de evidências de efetividade, e não está claro se a pressão venosa distal à obstrução é afetada por pequenas alterações na pressão atrial direita, além de poder predispor a desidratação e a distúrbios eletrolíticos.

Em um estudo observacional envolvendo 107 pacientes com SVCS devida a várias causas, Schraufnagel et al. (1981) apresentaram taxa de melhora clínica (84% no geral) semelhante entre os pacientes que receberam glicocorticoides, diuréticos ou nenhum dos tratamentos.

Seguimento

Todos os pacientes com SVCS com estádio 3 ou maior devem ser admitidos para internação hospitalar e tratados inicialmente com elevação de cabeceira e oxigenioterapia suplementar, se necessário. Pacientes com classificação de 0 a 2 podem ser tratados ambulatorialmente, mas de forma precoce. Pacientes com sinais de alarme devem ser manejados em sala de emergência ou unidade de terapia intensiva com atenção à perviedade de vias aéreas. A mediana de expectativa de vida entre os pacientes com SVCS oncológica é de aproximadamente 6 meses, mas as estimativas variam muito de acordo com as condições malignas subjacentes.

HIPERTENSÃO INTRACRANIANA INDUZIDA POR NEOPLASIA

Etiologia e fisiopatologia

Embora existam neoplasias malignas primárias do sistema nervoso central, como linfoma ou tumores

gliais, metástases cerebrais são o tipo mais comum de tumor intracraniano e ocorrem em até 25-40% dos pacientes oncológicos. As metástases cerebrais são a complicação neurológica mais comum do câncer. A frequência de metástase cerebral depende do tipo de malignidade primária: melanoma tem a maior propensão para a metástase cerebral, seguido por câncer de pulmão e mama; câncer de próstata e cólon têm menor probabilidade de metástases para o cérebro. Pacientes com melanoma tendem a desenvolver múltiplas metástases cerebrais, enquanto malignidades pélvicas e abdominais tendem a gerar metástases cerebrais únicas.

A metástase cerebral geralmente ocorre por disseminação hematogênica e tem uma predileção pelos hemisférios cerebrais. Lesões no sistema nervoso central acarretam déficits neurológicos, convulsões e aumento da pressão intracraniana (PIC). Reconhecimento e tratamento imediatos são fundamentais na prevenção da deterioração clínica do paciente.

A PIC normal para um adulto é de 5-15 mmHg (7,5-20 cmH_2O). Valores de PIC entre 20-30 mmHg representam hipertensão intracraniana (HIC) leve, valores de PIC sustentados superiores a 40 mmHg indicam HIC grave e com risco à vida.

A causa mais comum de HIC induzida por neoplasia é edema cerebral vasogênico, que ocorre provavelmente por quebra da barreira hematoencefálica. Outras etiologias de HIC são hemorragia (comum em melanoma) e hidrocefalia por obstrução ventricular direta a drenagem liquórica.

Achados clínicos

A cefaleia costuma ser o primeiro sintoma de HIC, caracteristicamente pior pela manhã e em posição ortostática. Com a progressão da HIC, a cefaleia é seguida por vômitos e por rebaixamento do nível de consciência. A clássica tríade de Cushing (hipertensão arterial, bradicardia e arritmia respiratória) é um achado tardio e indica uma resposta vasomotora a isquemia cerebral. Papiledema bilateral pode ser encontrado no fundo de olho.

Exames complementares

O diagnóstico sindrômico de HIC pode ser sugerido pela ultrassonografia de bainha de nervo óptico (diâmetro da bainha > 5 mm quando medida 3 mm posterior à retina em paciente em decúbito dorsal com cabeceira a 30º).

Tomografia computadorizada (TC) de crânio costuma ser o primeiro exame a ser solicitado nos casos de suspeita de HIC no DE pela facilidade de acesso e pela rapidez. Apresenta sensibilidade e especificidade relatadas de 92% e 99%, respectivamente. Achados a serem buscados incluem lesão expansiva, desvio de estruturas normais de sua posição original, desvio da linha média, desaparecimento dos ventrículos laterais e do terceiro ventrículo, dilatação do sistema ventricular, desaparecimento das cisternas perimesencefálicas e visualização de sangramentos e de herniações intracranianas.

A ressonância magnética (RM) com contraste apresenta sensibilidade e especificidade superiores quando comparada à TC, com maior sensibilidade para detecção de lesões pequenas, lesões em fossa posterior (que podem ocorrer em até 15% dos casos) e envolvimento leptomeníngeo. Os achados de imagem sugestivos de aumento da PIC variam de apagamento de cisternas e sulcos a desvio da linha média e franca hérnia uncal. A biópsia cirúrgica a céu aberto raramente é necessária para o diagnóstico patológico e geralmente é reservada para pacientes com diagnóstico incerto ou necessidade antecipada de ressecção da lesão metastática.

Tratamento

O paciente com HIC deve ser admitido em sala de emergência, monitorizado e garantida perviedade de vias aéreas e acesso venoso para infusão de medicação. O tratamento inicial do aumento da PIC causado pela metástase concentra-se no alívio sintomático a curto prazo, seguido pelo tratamento definitivo da malignidade primária.

Exame neurológico seriado e exames de imagem são valiosos para avaliar a eficácia da intervenção e podem fornecer dados objetivos para orientar o tratamento. A monitorização invasiva da PIC (meta < 20 mmHg) pode ser necessária para fins diagnósticos e terapêuticos. A despeito da ausência de trabalhos randomizados demonstrando eficácia, estendemos as indicações de monitorização de PIC para o perfil de pacientes elencados na Tabela 9.

Alguns fatores podem aumentar a pressão intracraniana e devem ser evitados ou corrigidos, como hipoventilação, hipóxia, hipotensão, hiperglicemia, hiponatremia, hipertermia, convulsões e dor. A cabeceira deve ser mantida a 30º.

- Dexametasona na dose de 10-20 mg EV *bolus*, seguida por 4-10 mg EV ou VO 6/6 h é recomen-

TABELA 9 Indicação de monitorização invasiva de pressão intracraniana

Critério 1 + critério 2 ou critério 3	
Critério 1. Escala de coma de Glasgow 3-8	
Critério 2. TC de crânio anormal à admissão (edema, compressão de cisternas da base, herniação ou hematoma)	
Critério 3. TC de crânio normal à admissão + 2 dos seguintes	Idade > 40 anos
	Postura de decorticação ou de descerebração
	Pressão arterial sistólica < 90 mmHg

TC: tomografia computadorizada. Critérios de monitorização de PIC em pacientes com trauma grave. Não há consenso sobre a indicação de monitorização de PIC em pacientes clínicos.

dada para todos os pacientes com HIC sintomática (cefaleia ou outro déficit neurológico) com o intuito de reduzir a permeabilidade vascular e reduzir o edema vasogênico. O efeito máximo é observado em 24 a 72 horas. Efeitos adversos sistêmicos relacionados ao uso de altas doses de corticosteroides incluem hiperglicemia, complicações gastrointestinais, miopatia e surgimento de infecções oportunistas.

- Como o início de ação da dexametasona pode demorar algumas horas, nas situações emergenciais (rebaixamento do nível de consciência ou tríade de Cushing, por exemplo) está indicado o uso do manitol na dose de 0,5 a 1 mg/kg EV repetido a cada 4 a 6 horas.
- Ainda em situações emergenciais, a intubação orotraqueal com hiperventilação pode levar à queda rápida, porém transitória, da PIC. Nesses pacientes deve-se considerar sedação em planos profundos e analgesia. O coma barbitúrico é justificado por HIC refratária e pode ser feito com entobarbital 10 mg/kg de ataque, seguido por 5 mg/kg a cada 1 h por 3 doses, seguido por 1-2 mg/kg/h até supressão do eletroencefalograma.
- Casos de hidrocefalia obstrutiva devem ser tratados com derivação liquórica como, por exemplo, uma ventriculostomia.
- Hemorragias extensas acessíveis cirurgicamente podem ser removidas de imediato visando a diminuir a PIC.
- Os anticonvulsivantes estão indicados para todos os pacientes após a primeira crise convulsiva. A profilaxia primária não está indicada. No entanto, após a intervenção cirúrgica, é prática corrente prescrever 1 semana de uso profilático.
- A combinação de radiação cerebral total e ressecção cirúrgica é o tratamento definitivo preferido de metástases solitárias. A radiocirurgia estereotáxica é cada vez mais utilizada para o tratamento localizado de metástases. Para múltiplas metástases cerebrais, a radiação cerebral total continua a ser a principal opção de tratamento.

SÍNDROME DE COMPRESSÃO MEDULAR AGUDA

Etiologia e fisiopatologia

A síndrome da compressão medular aguda (SCMA) é definida como a compressão do saco dural e de seu conteúdo (medula espinal ou cauda equina) por massa tumoral extradural. Pode ser causada por diferentes etiologias de doenças que envolvem a coluna vertebral e estreitam o canal espinhal, em particular as neoplasias metastáticas, e podem causar perda neurológica irreversível.

A SCMA se desenvolve em aproximadamente 5% dos pacientes com câncer e é a apresentação inicial de câncer em quase 20% dos casos. A maioria dos casos de SCMA é secundária a metástases hematogênicas para os corpos vertebrais e consequente compressão da parte anterior da medula espinal. Os tipos mais comuns de neoplasias malignas causadoras de SCMA são mieloma múltiplo, linfoma (Hodgkin e não Hodgkin), câncer de pulmão, mama e próstata.

Na fase inicial do processo de injúria medular ocorrem compressão e estase venosa, com consequente edema vasogênico, levando a déficit neurológico. Mais tardiamente ocorre lesão hipóxico-isquêmica-neuronal, edema citotóxico e consequente lesão irreversível. Em pacientes com neoplasia maligna a incidência de compressão medular aguda pelo câncer nos últimos 5 anos de vida é de 2,5%; varia desde 0,2% no paciente com câncer de pâncreas até 8% em pacientes com mieloma múltiplo. Qualquer neoplasia maligna metastática pode causar SCMA, mas a síndrome é mais comum em tumores com metástases mais frequentes para coluna vertebral.

A SCMA pode ser a manifestação inicial de 20% das neoplasias metastáticas; cerca de 60% dos casos de acometem a coluna torácica ou dorsal, 30% dos casos envolvem a coluna lombossacral e 10% dos casos envolvem a coluna cervical. Essas porcentagens são principalmente relacionadas à extensão desses segmentos da coluna. Alguns tumores, entretanto,

tendem a metastatizar para regiões específicas da coluna, como o câncer de pulmão, que usualmente cursa com metástases em coluna torácica; e os tumores renais, gastrointestinais ou de próstata, que usualmente evoluem com metástases para regiões inferiores da coluna torácica e em coluna lombossacra. A maioria dos casos ocorre por disseminação arterial, mas tumores pélvicos, por exemplo, frequentemente têm sua disseminação para coluna vertebral pelos plexos nervosos.

Achados clínicos

Os sinais e sintomas consequentes à SCMA ocorrem em sequência, à medida que há maior compressão da medula espinal e das raízes nervosas. Dor, secundária às metástases vertebrais, é o sintoma mais comum e precoce de SCMA, ocorrendo em 85 a 95% dos casos, e a sensação de hipersensibilidade na percussão sobre o sítio afetado. Esses sintomas costumam preceder o aparecimento de déficits motores em semanas a meses. A dor caracteristicamente piora em posição supina e com manobras que levam a aumento da pressão no espaço epidural, como tossir, espirrar e esforço evacuatório.

Disfunção neurológica motora ocorre em 80% dos pacientes, estando presente no momento do diagnóstico em 60 a 85% dos casos, e o paciente queixa-se de pernas cansadas e dificuldade para subir escadas, por exemplo. O acometimento neurológico sensitivo se dá posteriormente. Em uma fase mais tardia, ocorre disfunção autonômica com impotência e incontinência de esfíncteres. Nos casos de compressão do cone medular, a disfunção autonômica pode ocorrer precocemente. A síndrome da compressão medular evolui ao longo de um período de horas ou dias e inclui sinais de hiper-reflexia e de Babinski, mas raramente é caracterizada por disfunção esfincteriana isoladamente. Com destruição óssea e fratura de compressão vertebral patológica, a coluna vertebral torna-se instável, levando a dorsalgia mais severa. Em pacientes com déficit motor severo por mais de 72 horas na apresentação o prognóstico de recuperação funcional neurológica é ruim.

Exames complementares

A radiografia simples de coluna mostra alterações ósseas em mais de 80% dos casos. A TC de coluna é um exame relativamente barato, sendo muitas vezes mais acessível em condições de urgência e pode confirmar o diagnóstico e identificar outros potenciais sítios de metástases. Tem sensibilidade e especificidade de 66% e 99% respectivamente.

O exame de eleição atualmente é a RM da coluna, que define o local da compressão e facilita o planejamento terapêutico. A RM com gadolínio oferece melhor sensibilidade (93%) e especificidade (98%) e tem capacidade de fornecer detalhes anatômicos sobre o envolvimento leptomeníngeo. Como existem múltiplos locais de metástase em quase um terço dos pacientes, é de suma importância a imagem de toda a coluna. No entanto, se não houver déficits focais nas extremidades superiores, apenas a região torácica e a coluna lombar podem ser visualizadas durante a avaliação inicial.

Tratamento

No diagnóstico deve-se iniciar corticoterapia para reduzir o edema vasogênico e radioterapia para tumores radiossensíveis com o intuito de reduzir o declínio neurológico e preservar a estabilidade da coluna vertebral. Avaliação neurocirúrgica também está indicada para todos os pacientes com SCMA.

Não existe consenso em relação à dose e à duração do tratamento. Nos primeiros estudos a dose de dexametasona inicial era de 100 mg, mas um pequeno estudo comparou dose de 96 mg de dexametasona com 16 mg de dexametasona e os resultados foram igualmente eficazes, mas com muito menos eventos adversos e um outro estudo confirmou esses resultados. Uma dose de 10 mg de dexametasona em *bolus* seguida de uma dose oral de 4 mg a cada 6 horas e quantidades decrescentes de glicocorticoides por via oral durante as semanas subsequentes parece ser apropriada.

A radioterapia continua sendo uma modalidade terapêutica eficaz, particularmente em pacientes com tumores radiossensíveis. Carcinomas de próstata, pulmão e mama apresentam boa resposta à radioterapia (RT). O tratamento-padrão é de 30 Gy em 10 aplicações; doses maiores não se mostraram benéficas.

Se houver preocupação com a estabilidade espinhal, a estabilização cirúrgica da coluna deve preceder a RT. A corpectomia anterior seguida por radioterapia proporciona um desfecho melhor em comparação com a RT isolada. Além disso, devido à toxicidade da radiação para a medula espinal, causada pela radioterapia por feixe externo, a radioterapia com feixe estereotáxico é preferível.

O tratamento cirúrgico está indicado quando há a necessidade de diagnóstico histopatológico, em casos de tumores radiorresistentes (p. ex., o melanoma e o carcinoma de células claras), quando a causa da compressão é uma vértebra fraturada ou hemorragia e nos casos de progressão clínica em vigência de RT. Quanto mais rapidamente for feita a descompressão cirúrgica, maior a possibilidade de se evitar sequela; portanto, a conduta cirúrgica, muitas vezes, deve ser considerada como primeira opção. As opções de cirurgia são a laminectomia e a descompressão anterior, dependendo da situação do tumor em relação à medula e da altura em relação à coluna.

Seguimento

Pacientes oncológicos com queixa de dor em região de coluna de início recente devem ser avaliados de forma imediata. Pacientes com dor lombar e exame neurológico normal devem ter exame de imagem do eixo espinhal em no máximo 48 horas. Pacientes com dor e déficit neurológico necessitam de avaliação radiológica emergencial, antes que uma possível lesão nervosa se torne permanente.

SÍNDROME DE HIPERVISCOSIDADE

Etiologia e fisiopatologia

A viscosidade do sangue é normalmente 1,4-1,8 vez a da água. Quando esse valor atinge 4-7 vezes, o paciente desenvolve sinais e sintomas resultantes diretamente do aumento dessa viscosidade. A síndrome de hiperviscosidade foi reconhecida pela primeira vez na década de 1930, em associação com o mieloma múltiplo, e posteriormente descrita na década de 1940 por J. Waldenstrom.

A síndrome de hiperviscosidade (SHV) ocorre como resultado do aumento da viscosidade do sangue e acarreta efeitos adversos na perfusão tecidual. No sangue normal, o principal determinante da viscosidade sanguínea (VS) é o hematócrito, com a concentração sérica das proteínas desempenhando um papel menor. Na maioria dos casos de SHV, quantidades excessivas de imunoglobulinas (Igs) circulantes são produzidas. Esse processo aumenta a pressão osmótica e a resistência ao fluxo sanguíneo.

A principal causa de SHV é a macroglobulinemia de Waldenstrom. O mieloma múltiplo é outra etiologia importante por disproteinemia. São descritos casos em pacientes com distúrbios benignos de uma única gamaglobulina com ou sem crioglobulinemia e em pacientes com artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico e outras colagenoses menos bem definidas em que imunocomplexos são considerados patogênicos.

A SHV também pode resultar do aumento dos componentes celulares do sangue em estados hiperproliferativos, como leucemias, policitemia e distúrbios mieloproliferativos.

Achados clínicos

Não existe uma relação concisa entre a VS e os sintomas clínicos. A variação normal da VS é de 1,2 a 2,8 centipoise (cP). Em geral, os doentes não são sintomáticos com uma VS inferior a 3. Os sintomas e sinais não são específicos. A tríade clássica inclui alterações neurológicas (cefaleia, alteração do estado mental, vertigem, ataxia e parestesia), visuais e hemorrágicas, contudo não é necessária a presença de todos para se estabelecer o diagnóstico. Púrpura pode estar presente ao exame físico.

Outras consequências da SHV incluem insuficiência cardíaca congestiva, necrose tubular aguda isquêmica, edema pulmonar e a disfunção de múltiplos órgãos e sistemas.

Exames complementares

O diagnóstico sindrômico é clísnico-laboratorial. Embora o diagnóstico exija um alto grau de suspeita clínica, tanto os achados clínicos quanto as evidências laboratoriais de aumento dos níveis séricos de proteína e hiperviscosidade o estabelecem. A viscosidade sérica é medida em centipoise (cP) e um valor superior a 4 cP é consistente com SHV. Para referência, a viscosidade sérica é padronizada para água, em que a água à temperatura ambiente tem uma viscosidade de 1 cP e soro de 1,4 a 1,8 cP. Portanto, em SHV, o soro que é de 4 cP é 4 vezes mais viscoso que a água e cerca de 3 vezes mais viscoso que o soro normal.

A alta viscosidade sérica está diretamente relacionada à gravidade dos sintomas clínicos. Na impossibilidade de dosagem de VS, hemograma com evidência de *rouleaux* ou leucometria $\geq$ 100.000/uL ou *gap* de proteínas totais-albumina $\geq$ 4 são achados laboratoriais sugestivos de SHV em paciente com quadro clínico compatível.

Tratamento

O tratamento de suporte inclui ressuscitação endovenosa, pois a depleção do volume intravascular

pode resultar do aumento dos níveis séricos de proteína. A plasmaférese, tratamento primário, reverte as complicações relacionadas à hiperviscosidade por disproteinemia, como oclusão da veia central da retina e estado mental alterado. A plasmaférese pode reduzir a viscosidade sérica em 20% a 30% por sessão e pode ser realizada diariamente até atingir as metas clínicas. É especialmente rápida nos casos relacionados com IgM. Nos casos de IgA ou IgG podem ser necessárias várias sessões para atingir o resultado esperado. O objetivo principal do tratamento é a resolução dos sintomas clínicos e não a normalização da viscosidade sérica.

O deslocamento de fluidos induzidos pela paraproteinemia pode induzir a uma anemia dilucional. Como hemácias concentradas transfundidas podem exacerbar a SHV, transfusão de concentrado de hemácias deve ser adiada até que a plasmaférese reduza a viscosidade sérica.

Se a plasmaférese não puder ser instituída prontamente, a flebotomia intravenosa em conjunto com a hidratação pode amenizar os sintomas. O tratamento adicional da SHV deve se concentrar no tratamento definitivo da causa subjacente, que geralmente envolve a administração de quimioterapia.

A exacerbação de SHV após o início da terapia com rituximabe, que é uma terapia comum para MW, pode ocorrer em 30% a 70% dos pacientes com MW, mas pode ser mitigada com plasmaférese profilática.

Se a plasmaferese não estiver disponível, hidratação e flebotomia (100 a 200 mL do sangue) podem ser utilizadas para reduzir os sintomas agudos. Leucoaférese, plaquetaférese e flebotomia são indicadas para SHV por leucostase, trombocitose e policitemia, respectivamente. O tratamento definitivo varia de acordo com o diagnóstico e envolve agentes quimioterápicos, como os alquilantes e os análogos nucleosídeos.

MUCOSITE

Etiologia e fisiopatologia

A mucosite é uma resposta inflamatória que afeta a mucosa do trato gastrointestinal em consequência a radioterapia, quimioterapia ou transplante de medula óssea.

Achados clínicos

Mucosite por si resulta em dor intensa, dificuldade de comunicação verbal e de alimentação (Tabela 10). É imperativo um alto índice de suspeita de infecção secundária ou concomitante em lesões de mucosite oral, principalmente fúngicas (candidíase) e herpéticas (HSV-1).

Tratamento

Prevenção de mucosite deve ser feita com higiene oral diária e cuidadosa. Saliva artificial pode ser utilizada em pacientes com xerostomia. Profilaxia de infecções bacteriana e fúngica pode ser feita com enxaguantes bucal de clorexidina e nistatina, respectivamente. Pacientes com mucosite instalada podem ser tratados com analgésicos tópicos (lidocaína 2% oral por 2-5 minutos, Gelclair® ou Caphosol®).

Para mucosite oral induzida por radioterapia, os estudos sugerem a utilização de gel à base de benzocaína, higiene oral antes das refeições e água bicarbonatada (1 colher de chá para 1 copo de água três vezes ao dia por sete dias). Gel com solução fluoretada 0,05% para remineralização do esmalte dos dentes é recomendado. São aconselhados também lidocaína 2%, peróxido de carbamida 10% e peróxido de ureia 10%, bochechos com vitamina E e nistatina. A lidocaína tópica é um agente comumente utilizado, mas seu efeito anestésico é de aproximadamente 15 minutos a 30 minutos. Sucralfato na dose de 1 g a 3 g três a seis vezes ao dia cria uma barreira e é eficaz na redução da severidade e duração da mucosite. Bochechos com alopurinol são recomendados para a redução da mucosite severa em radioterapia. A capsaicina, um potente inibidor de dor neuropática, tem demonstrado em vários estudos a redução da dor oral em pacientes que experimentam mucosite oral durante o curso de radioterapia.

Em pacientes submetidos a transplante de medula óssea, terapias tópicas, como crioterapia, clorexidine, glutamina e laser, e as terapias sistêmicas, como amifostine, granulokine e o palifermin, têm eficácia comprovada em estudos.

Deve-se observar a presença de infecções secundárias, que sempre têm indicação de tratamento. Para mucosite associada à candidíase indica-se irrigação oral com solução salina 0,9%, solução bicarbonatada e nistatina quatro vezes ao dia por sete dias na persistência da mucosite. O peróxido de hidrogênio a 1% tem sido desencorajado. Alguns autores recomendam irrigação com solução salina para neutralizar acidez, promover desbridamento e dissolver secreções.

TABELA 10 Escala para mensuração de reação as mucosas

1	2	3	4
Reação aguda da mucosa, pode experimentar dor, não necessitando de analgesia	Mucosite com produção de secreção serossanguinolenta, processo inflamatório, dor moderada necessitando de narcóticos	Mucosite, pode incluir dor severa requerendo narcóticos	Ulceração, hemorragia ou necrose
Reação aguda da glândula salivar, alteração no paladar, gosto metálico, consegue ingerir líquidos, ressecamento da boca	Moderado ou completo ressecamento, alterações no paladar	–	Necrose da glândula salivar
Reação aguda da faringe, disfagia ou odinofagia, pode necessitar de analgésico não narcótico ou anestésico tópico, dor leve	Moderada disfagia, dieta líquida, pode necessitar de narcóticos	Severa disfagia ou odinofagia, desidratação, perda de peso > 15%, necessita de sonda nasocêntrica e hidratação endovenosa	Completa obstrução, ulceração, perfuração, fístula
Reação aguda da laringe, eritema da mucosa, rouquidão média e intermitente, tosse	Rouquidão persistente, dor de ouvido e garganta, exsudato, edema, não requer narcóticos, antitussígenos necessários	Dor de garganta e ouvido, exsudato confluente e edema	Dispneia, hemoptise, pode ser necessária traqueostomia ou intubação

TABELA 11 Resumo dos efeitos tóxicos de quimioterápicos, agentes hormonais e imunobiológicos em órgãos e sistemas

Toxicidade		Droga	Tratamento
Mielossupressão		Maioria das drogas citotóxicas	Suporte
Vômitos		Cisplatina, doxirrubicina, ciclofosfamida	Capítulo específico
Diarreia		5-fluorouracil, capecitabina, iridotecano	Capítulo específico
Mucosite		Doxirrubicina, metotrexate	Ver acima
Neuropatia periférica		Paclitaxel, docetaxel, cisplatina, vincristina	Sintomáticos, acupuntura
Toxicidade pulmonar	Tosse seca, dispneia, fibrose pulmonar	Bleomicina, mitomicina, radioterapia	Corticoterapia
Toxicidade renal	Tubulopatia	Cisplatina, ifosfamida	Hidratação, correção de eletrólitos
	Cistite hemorrágica	Ciclofosfamida, ifosfamida	Hidratação, mesna
Toxicidade cardíaca	Insuficiência cardíaca	Doxirrubicina, trastuzumabe	Suporte
Trombose		Tamoxifeno, bevacizumabe	Capítulo específico
Fadiga		Sorafenibe, sunitinibe	Suporte
Rash cutâneo		Cetuximabe, erlotinibe	Anti-histamínicos
Reativação de doenças virais		Rituximabe (hepatite B), alemtuzumabe (citomegalovírus)	Capítulos específicos

LITERATURA RECOMENDADA

1. Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, et al. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. Br J Haematol. 2010;149:578.
2. Coiffier B, Altman A, Pui CH, et al. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. J Clin Oncol. 2008;26:2767.
3. Cole JS, Patchell RA. Metastatic epidural spinal cord compression. Lancet Neurol. 2008;7:459-466.
4. Drews RE, Rabkin DJ. Malignancy-related superior vena cava syndrome. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 4 jul. 2018.
5. Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. N Engl J Med. 2011; 364:1844.
6. Loblaw DA, Perry J, Chambers A, Laperriere NJ. Systematic review of the diagnosis and management of malignant extradural spinal cord compression: the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative's Neuro-Oncology Disease Site Group. J Clin Oncol. 2005;23:2028.

7. Mirrakhimov AE, Ali AM, Khan M, Barbaryan A. Tumor lysis syndrome in solid tumors: an up to date review of the literature. Rare Tumors. 2014;13(6):68-76.
8. Ropper AE, Ropper AH. Acute spinal cord compression. N Engl J Med. 2017;376:1358-69.
9. Schraufnagel DE, Hill R, Leech JA, Pare JA. Superior vena caval obstruction: is it a medical emergency? Am J Med. 1981;70:1169-74.
10. Wilson LD, et al. Superior vena cava syndrome with malignant causes. N Engl J Med. 2007;356:1862-9.

Seção XII

Emergências reumatológicas

104
Monoartrites agudas

Rodrigo Antonio Brandão Neto
Júlio César Garcia de Alencar

Pontos importantes

- A presença de processo inflamatório monoarticular, caracterizado por edema, dor, hiperemia e aumento de temperatura local, é diagnóstica de monortrite.
- O diagnóstico etiológico das monoartrites agudas deve considerar se existe ou não acometimento sistêmico, a presença e a magnitude da inflamação articular, a velocidade de instalação dos sintomas e os fatores de risco epidemiológicos e demográficos do paciente. Os principais diagnósticos diferenciais são artrite séptica e artrite gotosa.
- Na artrite séptica, o joelho é envolvido em cerca de 50% dos casos. Em crianças, a articulação mais frequentemente atingida são os quadris.
- A artrite gonocócica pode se manifestar de duas formas distintas: 1. tríade de tenossinovite, dermatite e poliartralgia sem artrite purulenta (forma mais comum) e 2. artrite purulenta sem lesões cutâneas.
- A artrite gotosa aguda classicamente cursa com artrite noturna monoarticular da primeira articulação metatarsofalangeana (podagra) extremamente dolorosa com duração de 5-7 dias, mas com maior intensidade da dor nas primeiras 12 horas.
- O diagnóstico é realizado pela análise do líquido sinovial obtido por artrocentese. Cultura positiva indica artrite séptica e presença de cristais indica artrite por gota.
- A antibioticoterapia na artrite séptica é direcionada ao agente, sendo os mais frequentes o *Staphylococcus aureus* e a *Neisseria gonorrhoeae*.
- Drenagem articular é indicada em pacientes com artrite séptica significativa.
- Os anti-inflamatórios não esteroidais são o tratamento de escolha para artrite gotosa.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

A presença de processo inflamatório articular, com edema, dor, hiperemia e aumento de temperatura local, é diagnóstico de artrite, que pode ser poliarticular, oligoarticular ou monoarticular.

As artrites poliarticulares geralmente fazem parte da apresentação clínica de doenças infecciosas ou autoimunes e serão discutidas de acordo com a abordagem específica de cada doença. As monoartrites agudas são particularmente preocupantes, pois são causadas por etiologias que acarretam morbidade importante e necessitam de intervenção rápida.

As monoartrites podem ou não estar associadas a infecções. As monoartrites infecciosas podem ser causadas por infecção bacteriana em casos agudos, e por organismos atípicos, como micobactéria, fungos ou espiroquetas (doença de Lyme) em casos crônicos. As monoartrites não infecciosas podem ser causadas por depósitos de cristais ou por doenças autoimunes. Artrites por depósitos de cristais geralmente se apresentam de forma aguda e com sintoma localizado, enquanto doenças autoimunes geralmente têm acometimento sistêmico. Algumas monoartrites são de etiologia não inflamatória e podem ser causadas por osteoartrose ou por trauma.

A artrite séptica é a principal causa de monoartrite aguda no departamento de emergência (DE) e se refere à infecção de uma articulação, usualmente causada por bactérias, mas que eventualmente pode ser ocasionada por fungos ou micobactérias. A artrite séptica bacteriana é a forma mais rapidamente destrutiva de doença articular.

A gota, outra monoartrite aguda comum no DE, é uma doença descrita por Hipócrates no século V a.C. Pode ser definida como artrite inflama-

tória pela deposição de cristais de monourato de sódio devido ao aumento dos níveis de ácido úrico nas articulações, nos tecidos periarticulares, no tecido subcutâneo e nos rins. A Tabela 1 cita as principais causas de artrite no DE.

Outra condição que merece citação é a tuberculose articular, que pode ter apresentação monoarticular, mas tem poucos sinais flogísticos, apresenta curso indolente e raramente é confundida com artrite séptica no DE. Artrites virais raramente causam monoartrites, com acometimento usualmente poliarticular com pouca inflamação.

A prevalência e a incidência da artrite séptica variam conforme a população estudada. A incidência parece variar entre 2-10 casos a cada 100.000 pacientes ao ano, porém a incidência é muito maior em populações específicas, como em pacientes com artrite reumatoide, que têm incidência de 30-70 casos a cada 100.000 pacientes ao ano. Estudos avaliando pacientes com artralgia de início agudo encontraram artrite séptica em 8-27% dos casos. Cerca de 55-75% dos casos ocorrem como infecção por disseminação bacteriana hematogênica para articulação nativa; já 10-15% dos casos ocorrem por inoculação direta ou por infecção prostética. *S. aureus* é o responsável por cerca de 40-60% dos casos, mas séries recentes encontram níveis similares de infecção por *N. gonorrhoeae*. Em pacientes com próteses articulares, os agentes mais comuns são *S. epidermidis*, *S. aureus* e bacilos Gram-negativos. Infecção gonocócica disseminada ocorre em 0,5 a 3% dos pacientes com a infecção pelo gonococo.

A artrite gotosa tem uma incidência de 0,2-0,35 a cada mil habitantes e prevalência de 5-28 a cada mil homens e 1-6 a cada mil mulheres. Predomina no sexo masculino (95%), em uma proporção de 4-20:1, em negros e aumenta com a idade, predominando nas idades entre 40-60 anos. Existe uma tendência hereditária nos casos de gota. Os valores de ácido úrico são relacionados com o risco de desenvolver gota, e em pacientes com concentração de ácido úrico maior do que 9 mg/dL a chance é de aproximadamente 5%. Outros preditores do desenvolvimento de gota são hipertensão arterial, uso de diuréticos tiazídicos e de alça, obesidade, ingesta alcoólica importante, uso de ciclosporina ou baixas doses de aspirina (doses > 3 g/dia são uricosúricas e diminuem o risco de gota).

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

A maioria dos casos de artrite séptica ocorre por disseminação hematogênica, mesmo sem uma bacteremia documentada previamente. Outras vias de infecção são por inoculação direta ou por extensão de outras infecções. Bactérias podem se localizar próximas à periferia das articulações e fatores como trauma facilitam a penetração na articulação, ocasionando um processo inflamatório. Como a membrana sinovial tem uma defesa esparsa, as bactérias rapidamente atingem o líquido sinovial. Algumas bactérias possuem características que facilitam infecção, por exemplo, os fatores de adesão do *S. aureus* e a produção de toxinas provocam poderosa reação inflamatória articular.

Os principais fatores predisponentes de artrite séptica são dano articular prévio e presença de prótese articular. Outros fatores incluem idade acima de 80 anos, *diabetes mellitus*, infecção cutânea recente, uso de drogas endovenosas, alcoolismo, úlcera cutânea e uso de corticoide intra-articular.

A infecção gonocócica localizada apresenta alguns fatores predisponentes e o principal deles é o sexo feminino, que tem risco 3 vezes maior de infecção em relação aos homens. Outros fatores de risco incluem gestação ou pós-parto imediato, práticas sexuais de risco, esplenectomia, lúpus eritematoso sistêmico (LES) e deficiências congênitas ou adquiridas do complemento incluindo C5, C6, C7 e C8. Fatores microbianos como cepas com proteína A de baixo peso molecular e resistência aumentada à ação bactericida das defesas humanas

TABELA 1 Artrites no departamento de emergência

Monoarticulares	Poliarticulares simétricas	Poliarticulares assimétricas
Artrite séptica	Exacerbação de artrite reumatoide	Artrite gonocócica
Gota	Artrite psoriática	Doença de Lyme
Pseudogota	Polimialgia reumática	Febre reumática aguda
Osteoartrite	Artrite entérica	Artrite reativa
Trauma, hemartrose	Espondiloartropatias	Artrites virais

facilitam a disseminação da infecção gonocócica. Apenas 25% dos pacientes com infecção disseminada apresentam sintomas genitais.

A Tabela 2 discute os fatores associados às monoartrites nas artrites infecciosas agudas.

Cerca de 90% dos casos de gota se devem à hiperuricemia decorrente da hipoexcreção renal. Os 10% restantes são devidos ao aumento da síntese de ácido úrico (defeitos enzimáticos, alto *turnover* e dieta rica em purinas). As condições que geram a hiperuricemia estão relacionadas na Tabela 3. A hiperuricemia é uma condição necessária para o desenvolvimento da artrite gotosa, mas a maioria dos pacientes hiperuricêmicos nunca desenvolve gota. Diferenças individuais na formação de cristais e na resposta inflamatória a esses cristais parecem ter um papel importante no desenvolvimento da artrite gotosa.

A concentração do ácido úrico é dependente do equilíbrio entre a produção e a excreção de uratos. Quando essa concentração aumenta, pode ocorrer deposição dos cristais de monourato de sódio, resultando do aumento da saturação de ácido úrico nos líquidos orgânicos. Em média, é necessário excretar 700 mg ao dia de ácido úrico em 24 horas para manter a concentração do ácido úrico em níveis que impliquem menor risco de levar a deposição. Sabe-se que a solubilidade dos cristais de monourato cai muito com a diminuição de temperatura, mas não são conhecidos componentes articulares que influenciem esse processo.

O processo de desenvolvimento de gota continua com a fagocitose dos cristais de monourato pelos neutrófilos, iniciando um processo que tem envolvimento de citocinas como IL-1, IL-6 e IL-8, além do fator de necrose tumoral. A resposta neu-

TABELA 2 Fatores associados e apresentação em monoartrites e artrite infecciosa aguda

Doença	Mecanismo	Resposta
Artrite reumatoide. Obs.: em geral só acomete pacientes com pelo menos 10 anos de doença, pacientes com artrite grave ou que já receberam corticoide intra-articular	Dano na articulação a torna sítio de infecção O uso de medicações como corticoides e citotóxicos leva a alterações de imunidade e diminui a ação de mecanismos de defesa	Usualmente devido a *S. aureus*, prognóstico ruim
Sinovite induzida por cristal	Acidose no líquido sinovial pode danificar a articulação	Mimetiza quadro de artrite séptica
Osteoartrite severa, artropatia de Charcot e hemartrose	Desorganização da articulação, sinovite crônica e efusões sanguinolentas facilitam infecção	*S. aureus* e bacilos Gram-negativos
Drogas endovenosas	Bacteremia recorrente	Usualmente envolve articulações axiais
Injeção intra-articular	Inoculação direta	*S. epidermidis*
HIV	Imunossupressão e bacteremia	Envolve tanto infecções oportunistas como agentes comuns de artrite séptica. Em usuários de drogas, o *S. aureus* é o agente mais comum
Prótese articular	Trauma, inoculação direta, nidação de glicocálice	*S. epidermidis* e *S. aureus*

TABELA 3 Condições associadas a hiperuricemia

Hipoexcreção	Aumento da síntese
Endócrinas: obesidade, hipotireoidismo, cetoacidose diabética, *diabetes insipidus*, hiperparatireoidismo	Hereditárias: deficiência de G6PD
Drogas: diuréticos, ciclosporina, etanol, salicilatos em alta dose, pirazinamida, etambutol, laxativos	Drogas: etanol, warfarina, vitamina B12, frutose, ácido nicotínico, citotóxicos
Renais: insuficiência renal crônica, desidratação, hipertensão arterial sistêmica, restrição salina, doença renal policística	Doenças: psoríase, hemólise, policitemia vera, doenças mieloproliferativas, obesidade, síndrome de lise tumoral
Miscelânia: toxemia gravídica, síndrome de Down, sarcoidose, acidose láctica	

trofílica leva a um aumento de enzimas lisossômicas, de radicais superóxidos e de quimiocinas que mantêm o quadro inflamatório.

O tofo, por sua vez, apresenta cristais de urato cercados por um processo granulomatoso, que indica um quadro inflamatório de natureza crônica.

ACHADOS CLÍNICOS

Na artrite séptica, o envolvimento é geralmente monoarticular, com aparecimento súbito de edema articular significativo, aumento de temperatura, dor e marcada restrição a mobilização ativa e passiva. São poliarticulares 10-20% dos casos e estes são normalmente associados a outras doenças articulares, como a artrite reumatoide. O idoso pode ter artrite séptica em ombro, que pode erroneamente ser interpretada como tendinite. No adulto, o joelho é envolvido em cerca de 50% ou mais dos casos. Em crianças, a articulação mais frequentemente atingida são os quadris. Em usuários de drogas injetáveis não é rara artrite de articulações axiais. Outras articulações que podem ser envolvidas são punhos e tornozelos.

A maioria dos pacientes apresenta febre, raramente alta e com calafrios, que ocorre com mais frequência em pacientes com hemocultura positiva.

Usuário de drogas endovenosas e inoculação direta

O joelho é a articulação mais comumente envolvida, seguido pelas articulações fibroarticulares como a esternoclavicular e a sacroilíaca. O risco de artrite séptica por inoculação direta é dependente do procedimento, e a injeção de corticosteroide intra-articular tem risco de artrite séptica de 0,002 a 0,007%, já a artroscopia tem risco de 0,04 a 0,42%.

Infecção de próteses articulares

Na década de 1960, a taxa de artrite associada a prótese articular era de 10%, com queda para menos de 1% atualmente. Ainda assim, com o aumento da utilização de próteses articulares, este ainda é um problema relevante. Na artroplastia de revisão esse número aumenta em 5 a 10 vezes. São fatores de risco para infecção articular: duração prolongada da cirurgia, número de pessoas na sala de cirurgia, inexperiência do cirurgião, idade avançada do paciente (> 80 anos), artrite reumatoide ou outras doenças sistêmicas associadas. As infecções de próteses articulares são divididas em três subtipos: precoce (até 3 meses da colocação da prótese); atrasada (entre 3 e 24 meses); e tardia (mais de 24 meses). Uma segunda classificação divide os pacientes em: pacientes com cultura intraoperatória positiva; infecção precoce: até 1 mês do procedimento; infecção tardia crônica: após 1 mês com aparecimento insidioso e subagudo; infecção aguda hematógena: infecção após 1 mês em articulação previamente com bom funcionamento. As infecções precoces são usualmente causadas por implantação direta do patógeno, já as infecções tardias são usualmente associadas com disseminação hematogênica.

A maioria das antigas séries de casos apresentava como principal agente o *S. aureus*, representando 50-80% das infecções, principalmente em pós-operatório tardio; já na fase perioperatória, o *S. epidermidis* era o agente mais comum. Uma revisão mais recente encontrou a seguinte distribuição: *S. coagulase negativo*: 30-43%; *S. aureus*: 12-23%; flora mista: 10-11%; estreptococos: 9-10%; enterococos: 3-7%; bacilos Gram-negativos: 3-6%; anaeróbios: 2-4%; e agentes não identificados: 11%.

Diferentes critérios já foram utilizados para diagnóstico nessas situações, que incluem: 1. duas culturas perioperatórias positivas do líquido sinovial ou tecido periprótese (se *S. aureus*, basta uma cultura positiva); 2. purulência do líquido sinovial; 3. presença de fístula comunicando com a prótese.

Em pacientes com infecção tardia, frequentemente os exames de imagem demonstram afrouxamento da prótese. Nesse caso, cintilografia e provas inflamatórias devem ser realizadas, e caso alteradas, é necessária a aspiração articular com cultura para confirmar o diagnóstico.

Artrites bacterianas na infância

S. aureus é o agente mais comum na criança hospitalizada, enquanto os estreptococos são mais frequentes nas infecções domiciliares. O *H. influenzae* em particular é encontrado na população entre 6 e 24 meses de idade. A apresentação clínica é similar à do adulto, mas apresentam com mais frequência artrite no quadril. Em qualquer criança com febre e dor em região de membro inferior deve ser aventada a possibilidade de artrite de quadril. Clinicamente, a criança se recusa a mover a coxa em rotação externa e abdução e pode ter dor referida na região da coxa e joelho.

A artrite séptica não gonocócica é associada à infecção gonocóccica disseminada e se apresenta

com duas formas principais: 1. tríade de tenossinovite, dermatite e poliartralgias, sem artrite purulenta; 2. artrite purulenta sem lesões cutâneas. Em alguns pacientes é difícil a diferenciação entre as duas formas. Apenas uma minoria dos pacientes apresenta concomitância de manifestações genitais ou de faringite associada a infecção disseminada.

Os sintomas articulares se desenvolvem em um dia a várias semanas (média de 10 a 20 dias) após o contato sexual. A poliartralgia ou poliartrite é aditiva e migratória, sendo os joelhos, tornozelos, punhos e cotovelos as articulações mais acometidas. A tenossinovite ocorre em dois terços dos pacientes e é mais comum em dorso da mão, punhos, tornozelos e joelhos. Em geral, acomete múltiplos tendões, e é um achado raro em outras artrites e, portanto, específico para o diagnóstico de artrite gonocóccica. A sinovite purulenta ocorre em 25-50% dos pacientes. Os joelhos, tornozelos, pulsos e cotovelos são os mais infectados, e poliartrite associada não é incomum.

A dermatite é mais frequentemente maculopapular ou vesicular, e também podem aparecer pústulas e bolhas hemorrágicas, eritema multiforme e vasculite. As lesões cutâneas são mais frequentes nas extremidades e no tronco, normalmente são assimétricas, requerem inspeção cuidadosa e podem aparecer após o início da antibioticoterapia. O número de lesões é usualmente pequeno, variando, na maioria dos casos, entre 2 e 10 (raramente ultrapassam 40) e costumam poupar a face.

Febre é relatada principalmente em pacientes com a forma da doença com tenossinovite e poliartralgia, sendo rara nos pacientes com artrite purulenta.

Os pacientes com artrite gonocóccica costumam apresentar melhora significativa após 24-48 horas do início da antibioticoterapia, dado que aumenta a probabilidade de a artrite ser causada por *N. gonorrhoeae*.

Outras complicações associadas à artrite gonocóccia são meningite, endocardite e miocardite, que são raras, mas potencialmente fatais.

A artrite meningocócica é similar à gonocócica e 20-40% dos pacientes com meningococcemia têm sintomas articulares. A artrite pode ser estéril ou séptica, acelular ou purulenta.

A artrite gotosa aguda é classicamente descrita como crise de artrite noturna monoarticular da primeira metatarsofalangeana (podagra) extremamente dolorosa com duração de 5-7 dias, mas com maior intensidade da dor nas primeiras 12 horas. A presença de calor, edema e eritema na articulação é frequente e, por vezes, a hiperemia articular pode ser confundida com quadro de celulite. Sintomas sistêmicos como febre, calafrios e mal-estar são descritos em alguns pacientes. Cerca de 80% dos casos têm envolvimento monoarticular e em membros inferiores. Como comentado, os sinais inflamatórios podem se estender além da articulação, simulando um processo de dactilite ou celulite, e raramente articulações axiais como as sacroilíacas são envolvidas. A artrite gotosa poliarticular aguda ocorre em menos de 20% dos casos, mas esse envolvimento é frequente em ataques recorrentes e é mais comum em pacientes com doenças mieloprolifarativas em terapia hipouricemiante.

Após o ataque inicial de artrite monoarticular, com a evolução da doença, as articulações tarsometatársicas, tornozelos, joelhos, punhos, dedos e cotovelos são acometidos nessa ordem de frequência. As circunstâncias que causam os ataques são aquelas que levam a alterações nas concentrações extracelulares de urato, como uso de medicamentos, alto nível de consumo de carnes ou de frutos do mar e mesmo o início de tratamento com drogas uricosúricas ou que diminuem a produção de urato.

EXAMES COMPLEMENTARES

A avaliação do líquido sinovial é o principal exame complementar em pacientes com monoartrites agudas. Nas monoartrites agudas, o líquido sinovial apresenta 50.000 a 150.000 céls./mm^3, a maioria delas neutrófilos. Quanto maior a contagem celular e de neutrófilos, maior é a chance de o paciente apresentar artrite séptica.

A punção do líquido sinovial ou artrocentese é um procedimento simples. Após posicionamento e anestesia local, a punção é realizada com agulha 18G em articulações maiores como de joelho ou 20G a 22G em articulações menores como as de mãos; localizado o local de punção, a agulha entra aspirando. A Figura 1 demonstra o local da punção.

Entre os exames que podem ser realizados do líquido sinovial, estão a bacteroscopia com coloração de Gram, que consegue identificar um microrganismo em 30-50% dos pacientes com artrite séptica, e a citologia, como podemos observar na Tabela 4.

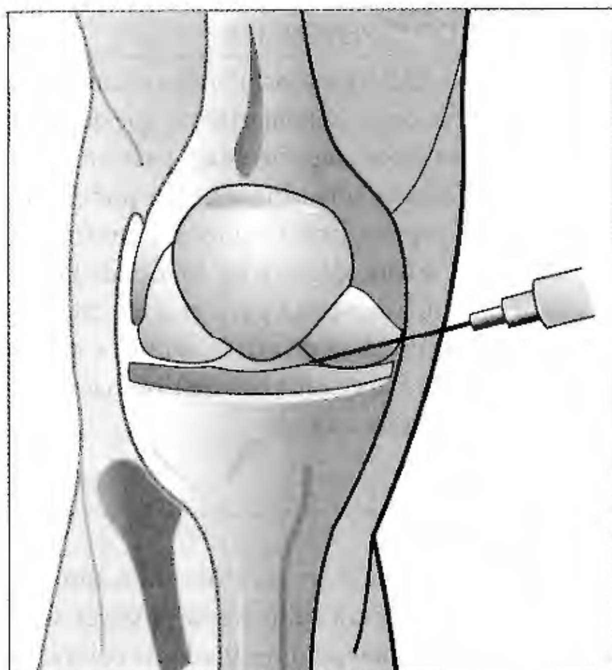


FIGURA 1 Artrocentese.

Ressalva deve ser feita em pacientes com artrite séptica gonocócica, em que o número de leucócitos na sinóvia, na maioria dos casos, está entre 30.000-70.000 céls./mm³, mas casos com menos de 10.000 céls./mm³ são descritos. Os pacientes com tenossinovite e dermatite usualmente apresentam número de leucócitos menores na sinóvia.

A cultura do líquido sinovial é positiva na maioria dos pacientes com artrite séptica em geral, mas se não existe a suspeita de artrite bacteriana, a realização de cultura de líquido sinovial não é considerada um exame custo-eficaz. Cerca de 50-75% dos pacientes com bacterioscopia com a presença de um agente Gram-positivo apresentam cultura positiva, em geral estafilococos. Já quando o bacterioscópico identifica um agente Gram-negativo, a positividade da cultura é de cerca de 50%. Exames adicionais do líquido sinovial, como glicose e DHL, são de pouca utilidade.

A avaliação radiográfica dos pacientes com monoartrite também é útil. O achado radiológico mais precoce é a presença de derrame articular com deslocamento de partes moles; o exame radiológico ainda tem importância para descartar osteomielite associada. Encurtamento e erosão do espaço articular costumam aparecer com 7 a 14 dias de história, enquanto osteoporose periarticular já pode ser vista na primeira semana. A presença de gás na articulação sugere infecção por *E. coli* ou por agentes anaeróbios. Em pacientes com difícil avaliação da articulação, a realização de tomografia, cintilografia com radionucleídeos ou ressonância nuclear magnética pode auxiliar na detecção de efusões e inflamação de articulações. A ultrassonografia articular também pode demonstrar espessamento articular e auxiliar na obtenção do líquido sinovial.

Os pacientes podem apresentar leucocitose periférica. Os marcadores inflamatórios como a proteína C-reativa e o VHS estão virtualmente sempre aumentados na artrite séptica e aumento de transaminases hepáticas pode estar presente na artrite gonocócica, principalmente se houver peri-hepatite associada, também denominada síndrome de Fitz-Hugh-Curtis, mas o achado é inespecífico. A hemocultura é positiva em cerca de 50% dos pacientes e a maioria dos atores recomenda a coleta de 2 pares de hemocultura rotineiramente. Os pacientes com suspeita de artrite gonocóccica devem realizar culturas de sinóvia, pele, uretra e cérvice no meio de Thayer-Martin, que é um meio com agár-chocolate adicionado de antibióticos; quando realizada a avaliação de todos esses sítios, a positividade da cultura se aproxima de 50%.

A biópsia da lesão de pele na suspeita de artrite por gonococo revela inflamação perivascular,

TABELA 4 Características do líquido sinovial nas monoartrites

Características	Normal	Não inflamatório (osteoartrite, trauma)	Artrite gotosa (inflamatório)	Artrite séptica	Hemartrose
Aparência	Transparente	Transparente	Translúcido	Opaco	Hemorrágica
Coloração	Clara	Amarelada	Amarelada	Amarelada	Vermelha
Viscosidade	Alta	Alta	Baixa	Variável	Variável
Leucócitos/mm³	< 200	0-2.000	2.000-50.000	> 50.000	Variável
% Polimorfonucleares	< 25%	25-50%	> 50%	> 75%	50-75%
Cultura	Negativa	Negativa	Negativa	Positiva	Negativa
Pesquisa de cristais	Negativa	Negativa	Positiva	Negativa	Negativa

com infiltrados neutrofílicos intraepidérmicos e microtrombos, mas raramente a *Neisseria* é recuperada nesses sítios.

O diagnóstico definitivo de artrite gotosa é realizado com a artrocentese. O líquido sinovial tem aspecto turvo, com viscosidade reduzida, acima de 2.000 células com predomínio de polimorfonucleares. O diagnóstico diferencial principal é com artrite séptica, porém a cultura e o Gram são negativos. A definição diagnóstica é feita com a presença de cristais em forma de agulha com birrefringência negativa à luz polarizada.

Hemograma completo pode demonstrar leucocitose na artrite gotosa. A dosagem do ácido úrico pode estar alterada, e os valores normais variam de acordo com o sexo, sendo considerados normais até 6,5 mg/dL nas mulheres e até 7 mg/dL nos homens, mas são de pouca utilidade no DE para diagnóstico de artrite gotosa.

Em pacientes com artrite gotosa podem não ocorrer alterações radiográficas em fases iniciais. Na fase aguda pode ocorrer edema de partes moles nas articulações afetadas. Quando a doença se torna crônica, podem se evidenciar erosões ósseas marginais denominadas lesões em saca-bocado, cistos com margem esclerótica (imagem em concha) com espaço articular e densidade óssea preservada. Tardiamente, pode-se observar estreitamento articular, osteófitos, anquilose e osteopenia.

TABELA 5 Critérios diagnósticos para artrite gotosa

Critérios maiores
▪ Presença de cristais de urato no líquido sinovial durante crise aguda de artrite
▪ Presença de tofos
Critérios menores
▪ Inflamação articular súbita
▪ Mais de uma crise de artrite aguda
▪ Acometimento monoarticular
▪ Rubor local
▪ Acometimento de primeira articulação metatarsofalangeana unilateral
▪ Suspeita da presença de tofos
▪ Hiperuricemia
▪ Edema articular simétrico à radiografia
▪ Cistos subcondrais sem erosões vistos à radiografia
▪ Cultura de líquido sinovial negativa na vigência de crise
A presença de um critério maior ou seis critérios menores confirma o diagnóstico de artrite gotosa.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial inclui todas as causas de edema articular, como as hemartroses, que ocorrem após trauma ou espontaneamente em pacientes com hemofilia. Edema inflamatório articular pode ocorrer na artrite séptica, artrite gotosa, pseudogota, artrites virais, artrite reativa e na doença de Lyme. A maior dificuldade nesses pacientes é a diferenciação entre os quadros de artrite séptica e artrite gotosa. A Tabela 5 apresenta os critérios diagnósticos para artrite gotosa aguda.

TRATAMENTO

Artrite séptica

A antibioticoterapia deve ser iniciada assim que colhido o material para cultura e, se possível, seleciona-se o antibiótico pelo resultado da coloração de Gram. A escolha usual é por cobertura para Gram-positivos como *S. aureus* com oxacilina 2 g a cada 4 horas. Em pacientes diabéticos, etilistas importantes, usuários de drogas injetáveis, cirróticos, com neoplasia ativa ou HIV positivos, deve-se cobrir também agentes Gram-negativos com ceftriaxone 1 g EV a cada 12 horas, cefotaxime 2 g a cada 8 horas, ceftazidima 1-2 g a cada 8 horas ou ciprofloxacina 400 mg EV a cada 12 horas. A antibioticoterapia é prolongada com duração de até 6 semanas, embora possa ser realizada terapia oral após 2 semanas de antibioticoterapia endovenosa. As quinolonas são efetivas para atingir concentração bactericida nas articulações, e, portanto, são uma boa opção alternativa nesses casos. Na suspeita de infecção por estafilococos meticilino-resistentes, uma opção é a vancomicina, assim como a linezolida ou a daptomicina. Em algumas situações, cursos mais curtos de antibióticos de 1 ou 2 semanas podem ser tentados, dependendo da suscetibilidade do agente em antibiograma, com a duração da terapia dependente da resposta clínica.

No caso de suspeita de artrite gonocócica, o tratamento deve ser feito com ceftriaxone em dose de 1 g EV ou IM diária ou a cada 12 horas por 7 a 10 dias. A dose de 1 g diária é recomendada pelo Center of Diseases Control americano; após 3 dias de tratamento, muitos pacientes estão assintomáticos. Outras opções antibióticas incluem azitromicina 1 g oral e doxiciclina 100 mg a cada 12 horas por 7 dias. A forma poliarticular da artrite gonocócica é mais facilmente tratável, mas a forma purulenta requer 7-14 dias de tratamento antibiótico.

Todos os pacientes têm indicação de analgesia, em geral com anti-inflamatórios não esteroidais e analgésicos comuns.

A drenagem articular é realizada na maioria dos casos de forma percutânea, e muitas vezes a repetição do procedimento é necessária. Os pacientes são avaliados quanto à resposta com análise do líquido sinovial. Em caso de má resposta, a drenagem cirúrgica é uma opção. Nos seguintes casos, há indicação de drenagem cirúrgica (aberta ou por artroscopia):

- Articulações anatomicamente difíceis de serem drenadas (p. ex., quadril, ombro, esternoclaviculares).
- Osteomielite vertebral com compressão medular.
- Impossibilidade de se aspirar o líquido sinovial por agulha (aspiração seca).
- Próteses articulares.
- Osteomielite associada com indicação de drenagem cirúrgica.
- Artrite associada a corpo estranho.
- Demora no início do tratamento (> 7 dias).

As Tabelas 6 e 7 apresentam a antibioticoterapia em diferentes circunstâncias e são relacionadas a diferentes agentes.

Artrite gotosa

Os anti-inflamatórios não esteroidais são os agentes de escolha para o tratamento destes pacientes. Podem ser utilizados anti-inflamatórios não hormonais (AINH) tradicionais ou seletivos para a Cox2, com ambos tendo uma resposta clínica comparável, como demonstrado em um estudo comparando a indo-

TABELA 6 Antibioticoterapia na artrite séptica

Achados do Gram	Terapia de escolha	Terapia opcional	Comentários
Cocos Gram-positivos (grandes) isolados ou em pequenos grupos	Oxacilina 2 g EV 4/4 h	Vancomicina 1 g EV 12/12 h se suspeita de resistência a meticilina	Considerar vancomicina em locais ou pacientes de risco para cepas resistentes à meticilina
Cocos Gram-negativos	Ceftriaxona 1-2 g EV 24 h	Imipenem 0,5 g EV 6/6 h	Habitualmente, espécies de *Neisseria*; tratamento com cefalosporina de 3ª geração ou imipenem em casos comprovados ou com suspeita de infecção causada por espécies de *Neisseria* resistentes à penicilina
Bacilos Gram-negativos	Cefotaxima 2 g EV 6/6 h	Imipenem 0,5 g EV 6/6 h	O teste de suscetibilidade antibiótica é obrigatório; as fluoroquinolonas podem ser úteis
Nenhum organismo Paciente jovem e saudável	Ceftriaxona 2 g EV 24 h Oxacilina 2 g EV 4/4 h	Vancomicina se suspeita de cepas resistentes a meticiline	Provável doença gonocócica, porém a terapia inicial também deve tratar infecção por cocos Gram-positivos

TABELA 7 Tratamento das artrites sépticas: antibióticos recomendados conforme os possíveis agentes envolvidos e doses utilizadas

	Antibiótico de escolha	Alternativas
Neisseria gonorrhoeae	Ceftriaxone	Ciprofloxacino ou azitromicina
Staphylococcus aureus	Oxacilina	Clindamicina/cefazolina/cefadroxila
Staphylococcus aureus (resistente à meticilina)	Vancomicina	Linezolida/daptomicina/teicoplanina
Streptococcus pyogenes ou *S. pneumoniae*	Penicilina cristalina ou ceftriaxone	Clindamicina/cefazolina/vancomicina
Enterococcus	Ampicilina + gentamicina	Vancomicina com ou sem aminoglicosídeo ou aminoglicosídeos isoladamente
Haemophilus influenzae	Ampicilina	Ceftriaxone/cefotaxima/cefuroxima/cloranfenicol
Enterobacteriaceae	Cefalosporina (3ª geração)	Imipenem, aztreonam
Pseudomonas	Aminoglicosídeos + carbenicilina ou piperacilina/tazobactan ou cefepime	Aminoglicosídeo + ceftazidima ou cefepime Imipenem/aztreonam

metacina com o etoricoxib. O uso de AINH diminui o tempo de crises, mas sabe-se que mesmo sem terapia os sintomas da artrite gotosa remitem. Não existe um AINH preferido no tratamento da artrite gotosa.

A corticoterapia oral (prednisona 20-40 mg/dia), intra-articular (triamcinolona 20-40 mg), intramuscular (betametasona ou triamcinolona) ou intravenosa (dexametasona 4-6 mg) pode ser utilizada, principalmente naqueles casos em que o uso de AINH é contraindicado. O uso da corticoterapia ocorre principalmente nos pacientes com artrite gotosa com envolvimento de uma ou duas articulações com edema importante e com terapia com corticosteroide intra-articular.

A colchicina foi bastante utilizada no passado para controle agudo, porém, devido aos seus efeitos colaterais e à dificuldade na posologia, está sendo cada vez mais abandonada para essa indicação. A dose da colchicina é de 1,5 mg a 3 mg por 3 a 6 dias. Os efeitos colaterais incluem náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal em cólica. O aparecimento desses sintomas indica suspensão ou redução da medicação. Alguns estudos demonstraram benefício similar e às vezes até um pouco superior aos dos anti-inflamatórios com o uso de cortrosina (ACTH). Pacientes com artrite gotosa atingindo 1 a 2 articulações podem ter benefício com corticosteroide intra-articular. O uso de opioides é uma opção em pacientes refratários, mas não existem estudos controlados para validar essa alternativa.

O tratamento da hiperuricemia não deve ser iniciado antes de 2 a 4 semanas da crise aguda de gota. Deve ser levado em consideração que em 90% dos casos a hipoexcreção é a justificativa fisiopatológica, sendo racional o uso de uricosúricos como base do tratamento. A benzbromarona (Narcaricina®) em comprimidos de 100 mg é uma medicação barata, eficiente e disponível no Brasil. Inicia-se com 25 mg/dia em uma única tomada diária e pode-se aumentar a dose conforme a resposta do paciente até 200 mg/dia. O probenecide e a sulfinpirazona também agem como uricosúricos.

No caso de indivíduos hiperprodutores, o alopurinol, um inibidor da síntese de ácido úrico, é utilizado. No Brasil, comprimidos de 100 mg e 300 mg são disponíveis. Sua dosagem varia de 100-600 mg/dia, sendo possível uma única tomada diária. A rasburicase, que é uma droga uricolítica, é outra opção. Não existe uma dieta específica para pacientes com gota, mas é recomendado evitar os excessos alimentares, com uma diminuição de pelo menos 10% da ingesta de purinas. Caso exista algum tipo de alimento que individualmente desencadeia crises, o paciente deve evitá-lo. A redução do peso na obesidade diminui os níveis de ácido úrico. Deve-se ainda desaconselhar o etilismo (o álcool aumenta a produção e reduz a secreção do urato) e controlar as outras comorbidades associadas, como diabetes e hipertensão arterial.

INDICAÇÕES DE INTERNAÇÃO, TERAPIA INTENSIVA E SEGUIMENTO

Todos os pacientes com artrite séptica têm indicação de internação hospitalar por tempo mínimo de 7 dias, embora alguns pacientes com artrite gonocócica possam realizar tratamento ambulatorial. A internação hospitalar em pacientes com artrite gotosa é indicada em pacientes com controle inadequado da dor. A necessidade de UTI é rara e dependente de outras complicações, como choque séptico.

Os pacientes com artrite séptica podem necessitar de antibioticoterapia oral prolongada, de forma que devem fazer seguimento ambulatorial por período mínimo de 6 a 8 semanas. Os pacientes com artrite gotosa necessitam de seguimento ambulatorial em longo prazo para controle da hiperuricemia e outros fatores associados com aparecimento de crises de gota, além de controle das comorbidades associadas.



FIGURA 2

LITERATURA RECOMENDADA

1. Becker MA. Clinical manifestations and diagnosis of gout. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 1 maio 2018.
2. Becker MA. Treatment of gout flares. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 1 maio 2018.
3. CDC. STD treatment guidelines 2010. Disponível em: http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/default.htm. Acesso em: 1 maio 2018.
4. Goldenberg DL. Septic arthritis in adults. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 1 maio 2018.
5. Klaussner JD. Disseminated gonococcal infection. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 1 maio 2018.
6. Margaretten ME, Kohlwes J, Moore D, Bent S. Does this adult patient have septic arthritis? JAMA. 2007;297:1478.
7. Mathews CJ, Coakley G. Septic arthritis: current diagnostic and therapeutic algorithm. Curr Opin Rheumatol. 2008;20:457.
8. Neogi T. Gout. N Engl J Med. 2011;364:443-52.
9. Rice PA. Gonococcal arthritis (disseminated gonococcal infection). Infect Dis Clin North Am. 2005;19:853.
10. Terkeltaub R. Update on gout. Nat Rev Rheumatol. 2010;6:30.
11. Zhang W, Doherty M, Bardin T, Pascual E, Barskova V, Conaghan P, et al. EULAR evidence-based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis. 2006;65:1312-24.
12. Zhang W, Doherty M, Pascual E, Bardin T, Barskova V, Conaghan P, et al. EULAR evidence-based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis. 2006;65:1301-11.

105

Emergências reumatológicas e vasculites sistêmicas

Rodrigo Antonio Brandão Neto

Pontos importantes

- As doenças reumatológicas e autoimunes podem cursar com complicações, necessitando atendimento no departamento de emergência (DE), de forma que o médico emergencista deve se manter familiarizado com as suas mais graves manifestações e complicações.
- Os pacientes com vasculites podem apresentar diferentes manifestações clínicas, incluindo:
  - Hemorragia alveolar.
  - Estenose traqueal.
  - Nódulos pulmonares ou cavidades (descartar malignidade e infecção).
  - Glomerulonefrite.
  - Doença destrutiva ou cavitária das vias aéreas superiores.
  - Mononeurite múltipla.
  - Massa retro-orbital.
  - Púrpura palpável.
  - Acometimento de sistema nervoso central (SNC).
- A granulomatose com poliangeíte afeta as vias aéreas superiores, a árvore brônquica e o parênquima pulmonar. Sintomas constitucionais são comuns.
- A granulomatose eosinofílica com poliangeíte ou síndrome de Churg-Strauss cursa principalmente com sintomas de vias aéreas superiores, sintomas asmatiformes, infiltrados pulmonares e neuropatia periférica.
- O ANCA-p e o ANCA-c são importantes marcadores sorológicos para as vasculites.
- Pacientes com vasculite e doença limitada, sem manifestações que representem ameaça imediata de insuficiência de órgãos ou à vida, podem ser tratados com corticosteroides orais em dose inicial de prednisona de 1 mg/kg associados ou não a metotrexate.
- Em pacientes com doença grave, como vasculites com insuficiência renal ou hemorragia alveolar, a plasmaférese ou o pulso com metilprednisolona em dose de 1 g por 3 dias podem ser utilizados.
- A doença de Behçet (DB) é uma vasculite sistêmica autoimune rara, com uma marcante manifestação clínica, que é o aparecimento de úlceras orais. A manifestação associada a maior risco de vida são os aneurismas de artéria pulmonar, que apresentam mortalidade em 25-30% dos casos, com o paciente podendo apresentar quadro de hemoptise com perda de grande quantidade de sangue.
- O LES neuropsiquiátrico engloba diferentes manifestações como convulsões e psicose que podem afetar de 15 a 80% dos pacientes com a doença.
- A crise renal esclerodérmica (CRE) é uma manifestação rara da esclerose sistêmica, que se apresenta com aparecimento de hipertensão acelerada ou rápida deterioração da função renal, frequentemente acompanhada por sinais de hemólise microangiopática, podendo também ter manifestações clínicas da encefalopatia por hipertensão. Os inibidores da ECA devem ser utilizados em todos os pacientes e a dose deve ser ajustada conforme níveis pressóricos. Os objetivos do tratamento são o controle da pressão arterial e a melhora da função renal.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

As doenças reumatológicas e autoimunes podem cursar com complicações, necessitando, assim, atendimento no departamento de emergência (DE). O médico emergencista, portanto, deve se manter familiarizado com as suas mais graves manifestações e complicações. Descreveremos as principais complicações dessas doenças no DE.

VASCULITES

As vasculites representam um grupo heterogêneo de desordens caracterizado pela inflamação e necrose da parede do vaso sanguíneo. Essas condições podem ser secundárias a uma doença subjacente ou ocorrer como uma doença primária de causa desconhecida. Vasculites primárias podem ser categorizadas de acordo com o tamanho do vaso

predominantemente envolvido, com o padrão de envolvimento orgânico e com a histopatologia. São classificadas conforme a Tabela 1.

TABELA 1 Classificação das vasculites primárias

Predominantemente de grandes vasos	Arterite de Takayasu
	Arterite de células gigantes (arterite temporal)
	Doença de Behçet
Predominantemente de médios vasos	Poliarterite nodosa
	Doença de Buerger (tromboangeíte obliterante)
	Doença de Kawasaki
Predominantemente de pequenos vasos	Poliangeíte microscópica
	Granulomatose com poliangeíte (granulomatose de Wegener)
	Síndrome de Churg-Strauss
	Vasculite de hipersensibilidade (angeíte cutânea leucocitoclástica)
	Púrpura de Henoch-Schönlein
	Vasculite urticariforme crioglobulinemia

Os pacientes com vasculites podem apresentar diferentes manifestações clínicas que podem levar a seu diagnóstico, incluindo:

- Hemorragia alveolar.
- Estenose traqueal.
- Nódulos pulmonares ou cavidades (descartar malignidade e infecção).
- Glomerulonefrite.
- Doença destrutiva ou cavitária das vias aéreas superiores.
- Mononeurite múltipla.
- Massa retro-orbital.
- Púrpura palpável.
- Acometimento de sistema nervoso central (SNC).

Vasculites pulmonares

Conforme apresentado, as vasculites pulmonares podem ser divididas quanto ao tamanho do vaso predominantemente acometido (pequenos, médios e grandes vasos).

As vasculites associadas ao ANCA (do inglês *AntiNeutrophil Cytoplasmic Antibodies*, anticorpo anticitoplasma de neutrófilos) são as que mais comumente afetam o pulmão, como a granulomatose com poliangeíte (GPA), - anteriormente conhecida como a granulomatose de Wegener, a síndrome de Churg-Strauss (SCS), a poliangeíte microscópica (PMA) e a capilarite pulmonar pauci-imune idiopática (CPPI).

As vasculites pulmonares felizmente são raras. A incidência é de apenas 15-20 casos por milhão por ano, o que se traduz em uma prevalência de 90-300 casos por milhão. Outras estatísticas referem números ainda menores, como 2,5 a 10 casos novos por milhão de adultos ao ano. Infelizmente, não existem estatísticas nacionais de prevalência ou incidências das vasculites pulmonares.

Granulomatose com poliangeíte (GPA)

A GPA é mais comum em populações europeias e norte-americanas, com uma incidência de 8-10 casos por milhão por ano.

Trata-se de uma doença sistêmica com vasculite necrotizante que preferencialmente afeta as vias aéreas superiores, a árvore brônquica e o parênquima pulmonar. Sintomas constitucionais são comuns e incluem febre (40%) e perda de peso (70%).

Manifestações de vias aéreas superiores ocorrem em > 85% dos pacientes (epistaxe, úlceras, rinorreia purulenta, otites e sinusites, entre outras). As manifestações pulmonares ocorrem em 80% dos pacientes, com infiltrados pulmonares, cavidades e hemorragia alveolar. Os sintomas pulmonares mais comuns são tosse e hemoptise, seguidos de dispneia. Infecção crônica por *S. aureus* é descrita em cerca de 90% dos pacientes. Doença brônquica é menos comum, mas pode ocorrer em até 50% dos pacientes.

A glomerulonefrite ocorre em 40-90% dos casos, podendo ser rapidamente progressiva, com evolução para insuficiência renal dialítica. Outras manifestações extrapulmonares incluem manifestações cutâneas (45 a 60%), episclerite e uveíte, mononeurite múltipla e, raramente, acometimento do SNC. Envolvimento musculoesquelético ocorre em 30-70% dos pacientes, já envolvimento cardíaco ocorre em apenas 5 a 15% deles.

O diagnóstico é baseado em critérios clínicos que incluem:

- Inflamação nasal ou oral (úlceras orais ou corrimento nasal sanguinolento).
- Anormalidade em radiografia de tórax (nódulos, infiltrados ou cavidades).
- Sedimento urinário anormal (hematúria ou cilindros hemáticos).

- Inflamação granulomatosa em biópsia que mostre parede arterial, região perivascular ou extravascular de artérias e arteríolas.

Para o diagnóstico, é necessária a presença de pelo menos dois critérios citados.

Marcador sorológico ANCA-c é positivo em 95% dos pacientes em exacerbação, embora apareça em apenas 70% dos pacientes fora da exacerbação.

Poliangeíte microscópica (PMA)

As lesões de vias aéreas superiores ocorrem apenas em 15% dos casos, sintomas constitucionais ocorrem em 90% deles e glomerulonefrite, por vezes rapidamente progressiva, ocorre em quase 100% dos pacientes. Infiltrados pulmonares podem ocorrer em até 30% dos casos e envolvimento cardíaco, em 10 a 20% dos pacientes. Cursa, a exemplo da GPA, com ANCA positivo, predominantemente ANCA-p, mas ANCA-c também pode ser encontrado.

Granulomatose eosinofílica com poliangeíte (Churg-Strauss)

Sintomas de vias aéreas superiores são descritos em 80% dos casos, mais frequentemente como rinite ou sinusite crônica, e 95% dos pacientes apresentam sintomas asmatiformes. Os sintomas asmatiformes podem preceder os sintomas de vasculite em 7 a 8 anos. Infiltrados radiológicos são evidentes em 70% dos casos nas radiografias simples e em 90% dos casos na tomografia computadorizada (TC) de alta resolução, e estão presentes na abertura do quadro em 50% dos pacientes com infiltrados assimétricos, bilaterais heterogêneos com áreas de aspecto em vidro fosco e consolidação, podendo ocorrer envolvimento cardíaco, que é descrito em 30-50% dos casos e representa a segunda maior causa de morte nesses pacientes. Sintomas constitucionais ocorrem em cerca de 70% dos casos, com mialgias e artralgias descritas em 35 a 45% dos pacientes. A presença de infiltrados radiológicos pode preceder o aparecimento dos sintomas da vasculite sistêmica em 40% dos casos.

O diagnóstico se baseia em critérios clínicos que incluem:

- Sintomas asmatiformes.
- Eosinofilia em sangue periférico superior a 10%.
- Mono ou polineuropatia.
- Infiltrados pulmonares migratórios.
- Alteração dos seios paranasais.
- Biópsia com linfonodos extravasculares.

A presença de quatro ou mais critérios é diagnóstica, com sensibilidade de 85% e especificidade tendendo a 100%. ANCA-p, marcador sorológico da doença, é positivo em 40-60% dos pacientes.

Exames complementares nas vasculites pulmonares

Exames laboratoriais incluem hemograma, função renal, função hepática, exame de urina 1, eletrocardiograma, sorologias para doenças do tecido conjuntivo e pesquisa de anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA).

Clinicamente, os títulos de ANCA se correlacionam com a atividade da doença. Existem três padrões de ANCA em imunofluorescência indireta: citoplasmático, perinuclear e atípico, designados como ANCA-c, ANCA-p, ANCA-e. Os ANCA-c estão associados a autoanticorpos específicos dirigidos contra a proteinase-3 (PR3), e autoanticorpos contra a proteinase-3 podem ser mensurados por meio de um ensaio ELISA em separado. Estão associados à GPA com sensibilidade de 85-90% e especificidade de 95% para a doença generalizada ativa. Os pacientes com doença limitada ou que estão em remissão da doença podem ainda ter ANCA positivo, mas as taxas são significativamente mais baixas (60 e 40%, respectivamente). Os ANCA-p estão associados a PMA e síndrome de Churg-Strauss, mas são menos específicos que o ANCA-c, podendo ser vistos em várias outras doenças autoimunes.

Exames de imagem são importantes e indicados conforme as manifestações clínicas identificadas. A TC de alta resolução (TCAR) do tórax, a TC dos seios da face e o ecocardiograma são fundamentais para a avaliação da maioria dos pacientes com vasculite pulmonar. Estudos de imagem suplementares são indicados conforme a necessidade.

A broncoscopia é frequentemente necessária na avaliação da vasculite pulmonar, principalmente para a identificação e a investigação da hemorragia alveolar difusa. Durante a evolução da doença, os pacientes podem precisar de broncoscopia e podem procurar o DE com quadro de infecções do trato respiratório que ocorram durante o tratamento ou para a avaliação das grandes vias aéreas quanto a complicações como estenose ou lesões endobrônquicas.

A biópsia realiza diagnóstico definitivo, mas usualmente a transbrônquica é insuficiente para o diagnóstico.

Tratamento das vasculites pulmonares

Pacientes com doença limitada, isto é, sem doença grave cujas manifestações representam uma ameaça imediata de insuficiência de órgãos ou à vida, podem ser tratados com corticosteroides orais em dose inicial de prednisona de 1 mg/kg, associados geralmente a metotrexate. Exemplos de doenças graves são: lesão renal grave (definida por um nível de creatinina > 5,7 mg/dL), hemorragia alveolar, doença do SNC, cardiomiopatia, envolvimento gastrointestinal com risco de vida e doença intestinal, como isquemia ou hemorragia.

Em pacientes com doença grave, que representam a maior preocupação no DE, no caso de vasculites com insuficiência renal e hemorragia alveolar, a plasmaférese ou o pulso com metilprednisolona em dose de 1 g por 3 dias podem ser utilizados.

Quando indicada a plasmaférese, usualmente é recomendada a realização de sete sessões em duas semanas, com retirada de 60 mL/kg em cada sessão; após a pulsoterapia, a prednisona em dose de 60-80 mg ao dia é iniciada. Em pacientes refratários, o uso de rituximab e a associação de ciclofosfamida intravenosa ou oral podem ser considerados.

Vasculites de sistema nervoso central

A vasculite primária de SNC é rara, com incidência anual da doença grave de 2,4 casos a cada milhão de pessoas. Apresenta manifestações inespecíficas, sendo a cefaleia o sintoma mais comum (55-80%). Comprometimento cognitivo é frequente e convulsões ocorrem em 30% dos casos. Também pode cursar com mielopatia e lesões ocupadoras de massa em SNC.

O diagnóstico pode ser realizado em caso de:

- História ou achados de alterações neurológicas adquiridas sem outra explicação razoável após exames laboratoriais ou de imagem.
- Presença de angiografia cerebral com alterações clássicas de vasculite ou uma amostra de biópsia mostrando vasculite de SNC.
- Ausência de evidência de vasculite sistêmica.

Em pacientes em que foram descartados quadros infecciosos como etiologia das manifestações, é recomendado iniciar tratamento com glicocorticoides, como a prednisona em dose inicial de 1 mg/kg por dia, até dose máxima de 80 mg ao dia. Em casos em que o diagnóstico foi confirmado e que não apresentaram melhora rápida ou adequada com glicocorticoides, deve ser considerado o uso de ciclofosfamida oral em dose de 2 mg/kg por dia, por 3-6 meses. A realização de pulsoterapia endovenosa com ciclofosfamida (0,75 g/m^2 por mês) por 6 meses é associada a menos efeitos colaterais que o uso diário de ciclofosfamida oral.

Em pacientes responsivos ao uso de glicocorticoides, após 4-6 semanas, pode-se tentar descontinuar a medicação com modificações semanais das doses. A ciclofosfamida, por sua vez, é descontinuada após uso por 6 meses de terapia e eventualmente mais 6 a 12 meses de tratamento de manutenção. Em pacientes com vasculite primária de SNC grave ou progressiva, recomenda-se a pulsoterapia com metilprednisolona, com dose de 1.000 mg por dia, durante 3 dias, com uso associado de ciclofosfamida, se paciente já com diagnóstico firmado.

Todos os pacientes devem receber tratamento profilático para a osteoporose e profilaxia contra a pneumocistose, com a combinação de trimetoprim 80 mg e sulfametoxazol 400 mg por dia, além de profilaxia de osteoporose, que é recomendada para pacientes em uso crônico de glicocorticoides.

Vasculites de hipersensibilidade

A vasculite por hipersensibilidade refere-se à vasculite de pequenos vasos que é restrita à pele e não está associada a qualquer outra forma de vasculite primária ou secundária. Essa condição não está associada à doença de vasos médios ou grandes em outros locais, nem à doença de pequenos vasos em outros órgãos (p. ex., glomérulos ou capilares pulmonares).

Em muitos casos, um fator precipitante identificável, como um medicamento ou uma infecção associada, está presente e, por esse motivo, utiliza-se o termo "hipersensibilidade". Em até 40% dos casos, no entanto, nenhuma causa específica é identificada.

Os achados cutâneos incluem púrpura (palpável ou não palpável), pápulas, urticária/angioedema, eritema multiforme, vesículas, pústulas, úlceras e necrose. As lesões geralmente ocorrem em regiões específicas como as extremidades inferiores ou nádegas. As lesões podem ser acompanhadas de sensação de queimação ou formigamento. A vasculite por hipersensibilidade é às vezes acompanhada de

artralgias e até de artrite franca, com predomínio de grandes articulações.

Os exames laboratoriais são inespecíficos, com < 50% dos pacientes com aumento de provas inflamatórias. Exames como FAN, ANCA, fator reumatoide e C3 e C4 são normais ou negativos. Os critérios diagnósticos são citados na Tabela 2.

TABELA 2 Critérios para a classificação de vasculite de hipersensibilidade

1. Idade no início da doença > 16 anos
2. Medicação no início da doença
3. Púrpura palpável
4. Erupção cutânea maculopapular
5. Biópsia, incluindo arteríola e vênula, mostrando granulócitos em localização perivascular ou extravascular

Se o paciente atender a pelo menos três desses cinco critérios, a vasculite de hipersensibilidade pode ser diagnosticada. A sensibilidade desses critérios é de 71%, com especificidade de 83,9%. O diagnóstico deve ser confirmado com a biópsia de pele. Um espécime de biópsia de uma lesão ativa (< 48 horas, se possível) geralmente demonstra vasculite leucocitoclástica das vênulas pós-capilares. Estudos de imunofluorescência direta mostram quantidades variáveis de imunoglobulina e deposição de complemento, com padrão não diagnóstico.

O tratamento é a retirada de fator precipitante, se identificado, e o uso de agentes anti-histamínicos e anti-inflamatórios não esteroidais (se artralgias ou artrites). Para casos refratários ou mais graves, agentes imunossupressores podem ser indicados, geralmente começando com uma dose moderada de glicocorticoides (p. ex., prednisona 20 a 40 mg/dia). A adição de um agente imunossupressor pode ser necessária em casos refratários ou intolerantes a glicocorticoides, podendo ser retirado em semanas ou em alguns meses. A azatioprina (2 mg/kg/d) é uma opção.

Púrpura de Henoch-Schönlein

A púrpura de Henoch-Schönlein é uma forma de vasculite sistêmica envolvendo arteríolas, capilares e vênulas. O diagnóstico diferencial com a poliangeíte microscópica se dá através do depósito de IgA nas paredes dos vasos. Os sítios mais afetados são membros inferiores e parte baixa de tronco. As lesões são inicialmente morbiliformes e depois purpúricas. A maioria dos casos ocorre em crianças e, eventualmente, em adultos jovens.

São importantes características desses pacientes:

- Artralgias: punhos, joelhos e tornozelos; artrite é rara.
- Vasculite leucocitoclástica de pequenos vasos com depósitos de IgA.
- Pele: lesões purpúricas palpáveis, especialmente em membros inferiores. Costuma se iniciar com um *rash* perimaleolar, evoluindo para pernas, coxas e, eventualmente, nádegas.
- Glomerulonefrite com depósitos de IgA, na maioria dos casos benigna, mas que pode progredir com lesão renal crônica. Os pacientes cursam com hematúria macroscópica ou microscópica e com proteinúria.

Os pacientes podem apresentar dor abdominal difusa, diarreia, vômitos e, eventualmente, melena ou enterorragia; também podem, por vezes, apresentar íleo paralítico. A biópsia de pele demonstra vasculite leucocitoclástica com imunocomplexos de IgA. O tratamento é com glicocorticoides, com prednisona 0,5 mg/kg. Alguns pacientes evoluem com necessidade de ciclofosfamida, mas isso ocorre fora do DE.

Doença de Behçet

A síndrome de Behçet ou doença de Behçet (DB) é uma vasculite sistêmica autoimune rara, com uma marcante manifestação clínica, as úlceras orais, mas que também pode apresentar outras manifestações clínicas variadas. Doença ocular é uma causa importante de morbidade associada com a doença de Behçet e pode se apresentar como uveíte anterior (algumas vezes com hipópio), uveíte posterior ou vasculite retiniana.

A manifestação associada com maior risco à vida são os aneurismas de artéria pulmonar, com mortalidade de 25-30% dos casos; nela, o paciente pode apresentar quadro de hemoptise com perda de grande quantidade de sangue. Esses aneurismas são frequentemente associados a outras manifestações vasculares periféricas.

Manifestações neurológicas podem ser muito variadas e incluem principalmente meningite asséptica, lesões parenquimatosas do SNC e vasculite cerebral, mas podem incluir praticamente qualquer sintoma. As úlceras genitais são outra manifestação frequente e ocorrem na maioria dos pacientes.

O diagnóstico é clínico e os exames laboratoriais podem mostrar sinais de inflamação crônica, como anemia, leucocitose, trombocitose e aumento de marcadores inflamatórios como velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C-reativa (PCR).

A avaliação da doença inclui dosagem do FAN, anti-DNA, fator reumatoide, anticorpos antipeptídeos citrulinados (anti-CCP), ANCA, anticorpo antimieloperoxidase e antiproteína 3 e dosagem de complemento. Pesquisas de infecções associadas podem incluir rotineiramente sorologias para sífilis, Lyme, *Chlamydia*, tuberculose e vírus. Os critérios diagnósticos da doença são resumidos na Tabela 3.

TABELA 3 Critérios diagnósticos para doença de Behçet

1. Úlceras orais recorrentes (pelo menos 3 vezes em 1 ano)
2. Úlceras genitais recorrentes
3. Lesões oculares (uveíte anterior ou posterior, células no vítreo ou vasculite retiniana)
4. Lesões cutâneas (eritema nodoso, pseudofoliculite, lesões papulosas, pustulares ou acneiformes)
5. Teste de patergia positivo

São necessários 3 critérios positivos, sendo o critério número 1 obrigatório. Recentemente, foi proposto que lesões vasculares, como tromboses e aneurismas, também fizessem parte dos critérios, porém tal proposta ainda não é universalmente aceita.

O manejo e o tratamento são adaptados à extensão da doença e envolvimento de órgãos. Para lesões cutâneas e de mucosas leves e pouco frequentes, agentes tópicos são os preferidos. Pacientes com doença inflamatória ocular podem ser tratados com azatioprina e corticosteroides sistêmicos.

Para o manejo da trombose venosa profunda aguda na doença de Behçet, agentes imunossupressores, como corticosteroides, azatioprina, ciclofosfamida ou ciclosporina são recomendados. Já para o manejo de aneurismas pulmonares e arterial periféricos, são recomendados ciclofosfamida e corticosteroides. Na maioria dos pacientes com DB, a artrite pode ser manejada com colchicina.

Não existem dados controlados para orientar o manejo do envolvimento do SNC em DB. Para envolvimento do parênquima cerebral, o tratamento pode incluir corticosteroides, interferon, azatioprina, ciclofosfamida, metotrexate e antagonistas do TNF-alfa. Para trombose do seio dural, os corticosteroides são recomendados.

A decisão de se tratar envolvimento da pele e da mucosa depende da severidade percebida pelo médico e pelo paciente. Medidas tópicas como corticosteroides devem ser a primeira linha de tratamento de úlceras orais e genitais isoladas. A colchicina deve ser preferida quando a lesão dominante é o eritema nodoso. Em relação às lesões genitais, a terapia sistêmica é necessária quando tais lesões são frequentes ou graves e prejudicam a qualidade de vida. Glicocorticoides por via oral ou colchicina podem ser usados por curtos períodos de tempo. A azatioprina é uma boa escolha para doença refratária resistente mucocutânea.

A artrite é geralmente intermitente e recorrente; glicocorticoides e anti-inflamatórios não esteroidais podem ser utilizados para tratar ataques agudos. A colchicina é geralmente eficaz.

Em quadros de tromboses arteriais, idealmente, a cirurgia deve ser evitada enquanto os pacientes tiverem doença ativa. No entanto, a cirurgia é por vezes necessária para emergências isquêmicas ou aneurismas rotos. A redução do risco de trombose recorrente é alcançado com imunossupressão, sendo a azatioprina o agente de primeira linha mais utilizado na trombose venosa. Anticoagulantes não mostraram grande benefício, além de aumentarem o risco de hemorragia em pacientes com aneurismas. No entanto, a indicação para anticoagulação ainda é controversa e deve ser decidida caso a caso; glicocorticoides e ciclofosfamida devem ser considerados.

Não há estudos controlados para orientar a terapia nas manifestações neurológicas. A doença do parênquima cerebral é tratada com altas doses de glicocorticoides; tipicamente, 1 g de metilprednisolona é administrado durante 3 a 7 dias (até que melhora seja vista), seguido de prednisona. Para a doença grave, a ciclofosfamida pode ser considerada. O tocilizumabe é um agente promissor, tendo sido eficaz em duas séries de casos de pacientes refratários a outras terapias imunossupressoras.

MANIFESTAÇÕES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO (LES)

O LES neuropsiquiátrico engloba diferentes manifestações que podem afetar de 15 a 80% dos pacientes com LES. As principais manifestações neuropsiquiátricas do LES são descritas na Tabela 4. Convulsões e psicose são as únicas manifestações do LES, consideradas critérios diagnósticos da

TABELA 4 Manifestações do lúpus eritematoso sistêmico (LES) neuropsiquiátrico

Sistema nervoso central
• Meningite asséptica
• Doença cerebrovascular
• Disfunção cognitiva
• Cefaleia
• Distúrbio de movimento (Coreia)
• Convulsões
• Confusão mental aguda
• Transtorno de ansiedade
• Transtorno de humor
• Psicose
• Síndrome desmielinizante
• Mielopatia (mielite transversa)
Sistema nervoso periférico
• Disfunção autonômica
• Mononeuropatia
• Neuropatia craniana
• Plexopatia
• Polineuropatia aguda inflamatória desmielinizante (síndrome de Guillain-Barré)
• *Miastenia gravis*

doença, apesar de um grande número de outras manifestações poder ocorrer.

Convulsões ocorrem em 10 a 20% dos pacientes com LES e podem ser tanto generalizadas como parciais, podendo ser inclusive a primeira manifestação da doença. Psicose, por sua vez, ocorre em cerca de 5% dos pacientes, usualmente no primeiro ano de diagnóstico e associada a pensamento desorganizado e bizarro, frequentemente acompanhada de alucinações; seus sintomas podem ser causados pelo uso de glicocorticoides. Disfunção cognitiva é descrita em 20-80% dos pacientes com LES, principalmente quando o critério são os resultados de testes neuropsicológicos; porém, raramente leva o paciente ao DE.

As meningites assépticas são manifestações relativamente raras e difíceis de distinguir de quadros infecciosos. Em pacientes com pleocitose e aumento de proteínas com culturas e pesquisas de agentes infecciosos negativas, o diagnóstico pode ser considerado.

A mielite transversa pode ser uma manifestação de SNC do LES, podendo raramente ocorrer em vasculites. No LES, ocorre por vasculite de medula espinal. A mielite transversa pode ocorrer por diversos mecanismos, mas principalmente como um fenômeno autoimune. Várias doenças podem ser associadas a ela, incluindo doença de Behçet, doença mista do tecido conectivo, esquistossomose e doença de Lyme, entre outras. Os pacientes apresentam história de fraqueza motora e disfunção sensorial, associadas a anormalidades na medula espinal, além de disfunção da bexiga ou do intestino – fatores que sugerem o diagnóstico de síndrome medular. Os sintomas e sinais da mielite transversa tipicamente evoluem ao longo de horas a dias e são geralmente bilaterais; entretanto, déficits unilaterais ou assimétricos podem ocorrer.

Ocasionalmente, a mielite transversa se apresenta com início rápido de paraparesia grave ou tetraparesia com arreflexia, o que pode levar à confusão diagnóstica com outras causas de fraqueza motora, como a síndrome de Guillain-Barré, no entanto, ao contrário das neuropatias periféricas, os pacientes apresentam hiper-reflexia e Babinski. Um nível sensorial bem definido, abaixo do qual a sensação de dor e temperatura é alterada ou perdida, distingue a mielopatia de lesões cerebrais e neuropatias periféricas. A desmielinização é responsável pela presença de sinal Lhermitte, que são parestesias que percorrem a coluna cervical e torácica, irradiando-se para membros superiores e eventualmente membros inferiores quando o paciente realiza flexão da coluna cervical. O sinal é inespecífico, mas indicativo de acometimento medular. O achado, na ressonância magnética, de uma lesão inflamatória na medula sugere o diagnóstico, mas outras etiologias devem ser excluídas. O tratamento é com glicocorticoides, usualmente realizando pulsoterapia com metilprednisolona 1 g EV por 3 dias. Terapia de resgate com plasmaférese pode beneficiar os pacientes que não têm uma resposta a corticosteroides.

Os exames complementares a serem solicitados são dependentes do tipo de manifestação, assim, pacientes com sintomas de acidente vascular cerebral (AVC) têm indicação de exames de neuroimagem, como TC de crânio ou ressonância magnética, testes de coagulação e ecocardiograma e Doppler de carótidas.

Em pacientes com convulsões, a realização de eletroencefalograma e punção liquórica é indicada. Se manifestações de neuropatia periférica, é indicada a realização de eletroneuromiografia.

Estudos sorológicos são feitos principalmente para realizar o diagnóstico de LES e incluem anticorpos antifosfolípides e pesquisa do anti-P (apresenta associação com psicose lúpica).

Outros anticorpos, como antigangliosídeo, parecem relacionados a manifestações como cefaleia tipo enxaqueca, entretanto, o papel na dosagem de rotina de anticorpos possivelmente associados a manifestações neuropsiquiátricas, como anticorpos neuronais e outros, é indefinido e, por isso, não são recomendados de rotina.

O tratamento com glicocorticoides é utilizado no manejo de convulsões, cefaleia refratária, coreia e mielite transversa, entre outras manifestações do SNC do LES. Para manifestações agudas e graves, os glicocorticoides são utilizados em altas doses por via oral (1-2 mg/kg por via oral, diários) ou por via intravenosa (geralmente 1 g por dia, durante 3 dias, seguido de dose diária elevada de glicocorticoides orais). Em médio prazo, tenta-se retirar os glicocorticoides para usar outros imunossupressores. Deve-se considerar o uso de rituximab para casos refratários. Outras medidas, como anticoagulação, são indicadas conforme manifestação clínica.

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDE CATASTRÓFICA

Caracteriza-se pela trombose de três sítios distintos em um período de até uma semana, na presença de anticorpos antifosfolípides. A principal manifestação clínica é a insuficiência renal, e pode-se apresentar com quadro de hipertensão arterial maligna com evolução para diálise em 25% dos casos.

Terapia combinada de pulsoterapia com glicocorticoides, anticoagulação, plasmaférese e imunoglobulina intravenosa é indicada nesses pacientes

CRISE RENAL ESCLERODÉRMICA

A crise renal esclerodérmica (CRE) é uma manifestação rara da esclerose sistêmica que se apresenta como aparecimento de hipertensão e acelerada ou rápida deterioração da função renal, frequentemente acompanhada por sinais de hemólise microangiopática e podendo ter manifestações clínicas da encefalopatia por hipertensão.

Cerca de 90% dos pacientes são hipertensos e se manifestam com cefaleia e sintomas de hipertensão maligna, mas 10% dos casos ocorrem sem hipertensão. Sinais clínicos sugestivos incluem cefaleia e sinais de encefalopatia hipertensiva, insuficiência cardíaca e arritmia.

A hematúria é frequente e manifestações de microangiopatias trombóticas ocorrem em 40-45% dos pacientes. Hemorragia cerebral é um evento raro. Convulsões são descritas e podem ser focais ou generalizadas. Alguns pacientes podem ter derrame pericárdico; além disso, hemorragia alveolar tem sido descrita e pode ser fatal.

A creatinina costuma ser significativamente elevada e, mesmo após controle pressórico, seus valores podem elevar-se por alguns dias. O exame de urina frequentemente mostra proteinúria moderada (0,5-2,5 g/L). Microangiopatia trombótica, definida como anemia hemolítica e trombocitopenia, ocorre em 43% dos pacientes com CRE, com plaquetopenia < 50.000 céls/mm³. Anticorpos antinucleares são comuns, mas anti-Scl 70 (35%) ou anticentrômero (1-3%) não são positivos na maioria dos casos.

A biópsia renal não é essencial para o diagnóstico e deve ser evitada em pacientes com mau estado geral; no entanto, oferece algumas vantagens: exclusão de diagnósticos diferenciais, confirmação do diagnóstico e avaliação do prognóstico baseada na histologia renal.

Os inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) devem ser utilizados em todos os pacientes (dose inicial: captopril 6,25 mg 8/8 h) e a dose deve ser ajustada conforme níveis pressóricos. Betabloqueadores devem ser evitados. Os objetivos do tratamento são o controle da pressão arterial e a melhora da função renal. Cerca de metade dos pacientes necessitam de diálise. A terapia adjuvante com doses contínuas baixas de prostaciclina foi recomendada, sem fortes evidências de que melhoram o prognóstico na CRE de curto e longo prazo. A plasmaférese, que foi proposta para microangiopatia trombótica, não demonstrou eficácia e não deve ser prescrita, exceto para pacientes raros com CRE, que possam desenvolver microangiopatia trombótica associada a anticorpos anti-ADAMTS-13. Outras medidas para o tratamento incluem aquelas de suporte para lesão renal aguda.

ERITEMA NODOSO

O eritema nodoso é a forma mais comum de paniculite septal, caracterizado por nódulos dolorosos de 1 a 2 cm, com temperatura aumentada e eritematosos. A doença apresenta múltiplas etiologias.

Sua fisiopatologia é desconhecida, mas parece representar uma reação de hipersensibilidade tardia a diversos agentes, podendo ocorrer em qualquer idade ou sexo, mas acometendo principalmente mulheres jovens de 15 a 40 anos. Cerca de 70 a 75% dos casos são idiopáticos. A maioria dos casos identificados tem história de infecção estreptocócica e podem estar associados a infecções, doenças do tecido conectivo, outras doenças inflamatórias e medicações. A Tabela 5 apresenta as principais etiologias de eritema nodoso.

O quadro é de dor em região anterior às pernas, sendo que os nódulos dolorosos e eritematosos podem ser palpáveis. Manifestações associadas incluem poliartralgias, febre e mal-estar. Exames diagnósticos incluem hemograma completo, enzimas hepáticas, função renal, ASLO e radiografia de tórax e PPD para tuberculose.

TABELA 5 Etiologias e doenças associadas ao eritema nodoso

Causa	Exemplos
Infecções	Estreptococos, hanseníase, tuberculose, esporotricose, bastomicose, histoplasmose, fungos, *Salmonella*, *Yersinia*, *Chlamydia*
Medicamentos	Sulfonamidas, antibióticos e AINEs, entre outros
Neoplasias	Doenças linfoproliferativas e carcinomas
Sarcoidose	
Doença inflamatória intestinal	
Doenças do colágeno autoimunes	

AINEs: anti-inflamatórios não esteroidais.

Causas de paniculites que poderiam simular o eritema nodoso incluem síndrome de Sweet, vasculites e tromboflebites. Celulites e outras infecções cutâneas poderiam causar confusão diagnóstica com o eritema nodoso.

O tratamento é sintomático, com uso de anti-inflamatórios não esteroidais, não sendo necessário o uso de glicocorticoides. Em pacientes com infecção por estreptococos, é indicado o uso de antibioticoterapia.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Calabrese LH, Mallek JA. Primary angiitis of the central nervous system. Report of 8 new cases, review of the literature, and proposal for diagnostic criteria. Medicine (Baltimore). 1988;67:20.
2. Frankel SK, Schwarz MI. The pulmonar vasculitides. Am J Resp Crit Care Med. 2012;86(3):816-24.
3. Frohmann EM, et al. Transverse myelitis. N Engl J Med. 2010;363:564-72.
4. Guillevin L, Mouthon L. Scleroderma renal crisis. Rheum Dis Clin North Am. 2015;41:475-88.
5. Hajj-Ali R, Langford CA. Primary angiitis of the central nervous system. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR. Kelley's textbook of rheumatology. Philadelphia: Elsevier; 2016.
6. Hudson M. Scleroderma renal crisis. Curr Opinin Rhematol. 2015;27:549-54.
7. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum. 2013;65:1.
8. Joseph FG, Lammie GA, Scolding NJ. CNS lupus: a study of 41 patients. Neurology. 2007;69:644.
9. Lally L, Spiera RF. Pulmonary vasculitis. Rheum Dis Clin North Am. 2015;41(2):315-31.
10. Muscal E, Brey RL. Neurologic manifestations of systemic lupus erythematosus in children and adults. Neurol Clin. 2010;28:61.
11. Salvarani C, et al. Adult primary central nervous system vasculitis. Lancet. 2012;380:767-77.
12. Stone JH. Hipersensitivity vasculitis. Current rheumatology; 2016.

Seção XIII

Emergências oftalmológicas e otorrinolaringológicas

106

Emergências oftalmológicas

Raíza Dantas de Lira Oliveira
Taurino dos Santos Rodrigues Neto

Pontos importantes

- Neste capítulo serão abordados os principais temas oftalmológicos que acometem os pacientes nos serviços de emergência:
- Queimadura química.
- Perfuração ocular e/ou trauma penetrante.
- Hemorragia orbitária e retrobulbar.
- Laceração palpebral.
- Celulite pré-septal.
- Celulite pós-septal.
- Dacriocistite.
- Fratura orbitária.
- Glaucoma agudo ou fechamento angular agudo.
- Endoftalmite.
- Hiposfagma (hemorragia subconjuntival).
- Conjuntivite viral (epidêmica).
- Conjuntivites neonatais.
- Outras conjuntivites.
- Descolamento de retina.
- Neurite óptica.
- Síndrome do olho vermelho.

QUEIMADURA QUÍMICA

Epidemiologia

As queimaduras químicas representam 10% das lesões oculares, e aproximadamente 20% das queimaduras de face envolvem pelo menos um dos olhos. A intensidade do quadro depende de qual substância está envolvida, de quanto tempo esteve em contato com o olho e de como foi tratado inicialmente.

Etiologia e fisiopatologia

As lesões se dividem basicamente entre queimaduras por ácido e por álcali, dependendo do pH da substância:

- Bases/álcalis (mais graves): amônia, detergente, cal, soda cáustica.
- Ácidos: sulfúrico (baterias de carro), vinagre (ácido acético), cloro, limpa-vidros, acetona.

Esses agentes causam coagulação e desnaturação da parede celular, além de isquemia ocular induzida pela destruição da vascularização do limbo.

Agentes com pH neutro, chamados de irritantes, também podem causar queimaduras, como os detergentes de cozinha e o gás de pimenta, embora raramente causem dano ocular importante.

Quadro clínico

Os sinais clínicos envolvem dor ocular, hiperemia, queimadura da pele periocular, lacrimejamento, sensação de corpo estranho, edema palpebral e conjuntival, visão borrada/ baixa de acuidade visual e podem evoluir para aumento da pressão intraocular.

Tratamento imediato

Inicialmente, checar o pH com papel filtro e iniciar irrigação – conduta mais efetiva de modo a diminuir ao máximo a concentração do agente irritante. A irrigação pode ser realizada com água corrente ou soro fisiológico e deve ser copiosa.

O pH deve ser novamente checado após esse tratamento inicial e a cada 20 minutos, até que alcance valores próximos de 7.

Iniciar o uso de colírios de antibiótico para diminuir chance de infecções secundárias, corticoide tópico nos primeiros 7 a 10 dias para reduzir o processo inflamatório e colírio midriático para diminuir dor ocular e formação de sinéquias.

O uso de vitamina C e antibióticos derivados das tetraciclinas pode diminuir o processo inflamatório na fase inicial da lesão e pode aumentar a

chance de melhor cicatrização após o evento, por diminuírem a ação de enzimas proteolíticas.

Orientação, evolução e prognóstico

Na fase inicial (primeira semana), seguir as orientações descritas. Na fase intermediária (segunda e terceira semanas), deve-se observar a recuperação epitelial e o avanço do tecido fibrovascular. Nos estágios tardios, o paciente pode apresentar encurtamento de fórnices, oclusão dos pontos lacrimais e triquíase, que devem ser abordados cirurgicamente para correção.

Pacientes com mais de 180° de isquemia límbica devem ser sempre orientados quanto ao prognóstico ruim em relação à recuperação ocular.

TABELA 1 Resumo – queimaduras químicas

Principais substâncias	Bases/álcalis (mais graves): amônia, detergente, cal, soda cáustica Ácidos: sulfúrico (baterias), vinagre (ácido acético), cloro, limpa-vidros
Quadro clínico	Baixa de acuidade visual, dor importante, queimadura da pele periocular, edema palpebral e conjuntival
Conduta imediata	▪ Irrigação com ringer lactato por 30-60 min (mínimo 2 L) ▪ Everter e irrigar fórnices conjuntivais superior e inferior. Limpá-los com cotonete umedecido para remover resíduos ou conjuntiva necrótica ▪ Checar pH após 5-10 minutos de descanso (fita de tornassol – medidor de pH na urina) e continuar irrigação até pH neutralizar (entre 7,3 e 7,7) ▪ Nunca promover reação de neutralização acidobásica (reação exotérmica)

PERFURAÇÃO OCULAR E/OU TRAUMA PENETRANTE

Definição

Consiste em uma laceração de espessura total da esclera ou córnea, sem orifício de saída.

História sugestiva

Investigar na anamnese do paciente sinais sugestivos de trauma penetrante como:

- Trauma com objeto pontiagudo.
- Trauma com objeto de pequenas dimensões em alta velocidade.
- Acidente automobilístico.
- Perda de sangue ou saída de líquido do olho no momento do trauma, principalmente se acompanhadas de baixa de acuidade visual.



FIGURA 1 Desepitelização ocular grave (evidenciada pela coloração com fluoresceína) causada por queimadura com soda cáustica.

Quadro clínico

Diminuição da acuidade visual, hemorragia subconjuntival, câmara anterior rasa ou muito profunda, hifema (sangue na câmara anterior), pupila irregular, tensão oculodigital diminuída, hemorragia intraocular, identificação de corpo estranho intraocular, restrição da motilidade ocular.

Conduta/tratamento

- Internação hospitalar e jejum.



FIGURA 2 Câmara anterior rasa.

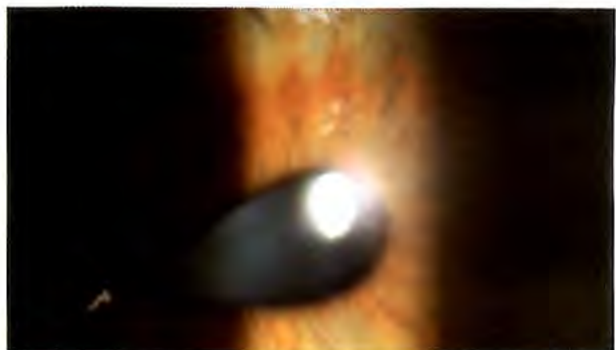


FIGURA 3 Desvio pupilar.

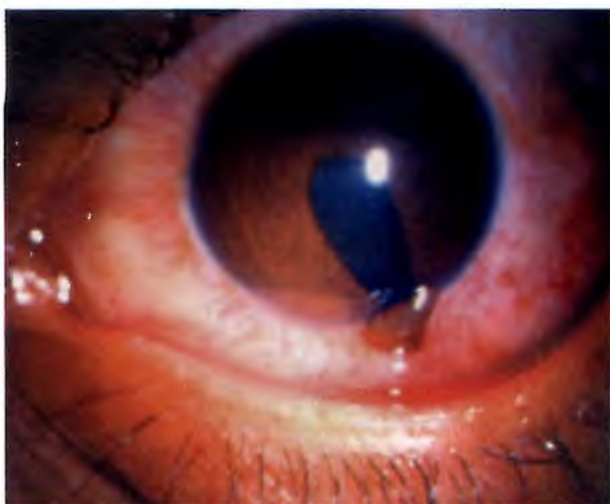


FIGURA 4 Hérnia de íris.

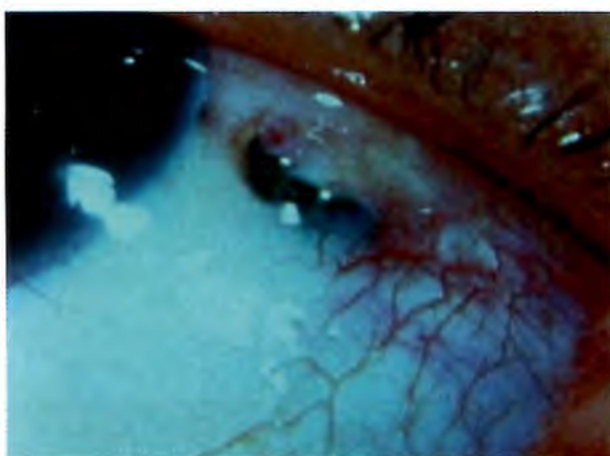


FIGURA 5 Perfuração escleral.

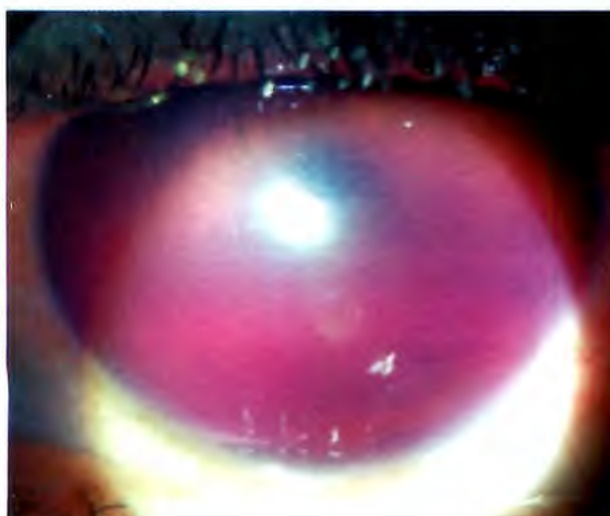


FIGURA 6 Hifema.

- Proteção ocular (utilizar um copo ou tapa-olho), evitando curativo compressivo.
- Verificar necessidade de vacina antitetânica.
- Medicação para dor (dipirona, cetoprofeno ou morfina dependendo da dor) e antieméticos para prevenir Valsalva (plasil ou ondansetrona quando usar morfina).
- Moxifloxacino 400 mg EV 1 x/dia ou ciprofloxacino 400 mg EV 12/12 h possuem melhor penetração que a associação vancomicina (1 g EV 12/12 h) e ceftazidime (1 g EV 12/12 h).
- Se houver trauma penetrante ocular ou corpo estranho intraocular, mesmo em caso de suspeita, realizar tomografia computadorizada (TC) de órbitas sem contraste com cortes axiais e coronais de 1 mm.
- Solicitar avaliação do oftalmologista.

Nos casos de traumas penetrantes e corpo estranho intraocular metálico agudo, considerar necessidade de cirurgia, especialmente se o trauma for com cobre.

Avaliar os seguintes itens para determinar a urgência do caso:

- Quais tecidos foram danificados.
- Trauma com material infectado ou contaminado; considerar todo material orgânico como contaminado – cirurgia deve ser realizada de preferência em menos de 6 horas caso o material seja contaminado.
- Condições gerais do paciente (estado geral e comorbidades).

HEMORRAGIA ORBITÁRIA

Definição

Hemorragias orbitárias são sangramentos contidos na órbita. Representam complicações relativamente frequentes dos traumas orbitários. Podem ser subperiostais ou difusas na gordura orbitária.



FIGURA 7 Curativo com copinho.

Epidemiologia

Como a maioria dos traumas, há maior incidência em jovens do sexo masculino.

Fisiopatologia

Hemorragias subperiostais e difusas: complicações principalmente de traumas contusos. Geralmente estão associadas a uma pequena fratura óssea com sangramento. As hemorragias difusas podem ocorrer em procedimentos oftalmológicos como injeção anestésica retrobulbar.

As hemorragias orbitárias podem ser espontâneas em pacientes com discrasias sanguíneas. Manobra de Valsalva, como na tosse, também pode causar hemorragia.

Diagnóstico e quadro clínico

O conhecimento da história do trauma é importante, pois indica os tipos de lesões que podem estar presentes.

Sinais:

- Proptose axial.
- Edema e/ou hemorragia conjuntival.
- Moderada resistência à retropulsão.
- Estrabismo.
- Dobras de coroide ao exame de fundo de olho.
- Em casos mais graves, pode-se observar sinais de neuropatia óptica como defeito pupilar aferente relativo e edema de nervo óptico.

Exame

TC de órbitas é o principal exame, pois pode-se observar a localização e extensão da hemorragia, fraturas associadas e proptose.

Conduta

Quando a hemorragia é restrita entre a parede óssea e o periósteo (subperiostal), o tratamento a princípio é conservador. Entretanto, quando a coleção sanguínea é importante ou existe risco de lesão ocular, a cirurgia de drenagem é indicada.

Em hemorragias difusas pode-se também optar por um tratamento conservador, com elevação da cabeceira, medicações diuréticas e cuidados oculares como lubrificação.

O uso do corticoide pode ser indicado para diminuir o edema.

Em casos de hemorragia difusa grave, com alteração da motilidade ocular, proptose, importante aumento da resistência à retropulsão e sinais de acometimento do nervo óptico, uma cantotomia ampla de alívio pode ser indicada.

O uso de lubrificantes oculares sem conservantes deve ser indicado nos casos de olho seco secundário associado.

Orientação, evolução e prognóstico

O hematoma subperiostal geralmente tem boa evolução. Os hematomas intraorbitários ou retrorbitários com acometimento de nervo óptico e baixa visual costumam ter prognóstico ruim. Essa lesão nervosa pode ser decorrente de mecanismo isquêmico e, portanto, independentemente dos procedimentos clínicos ou cirúrgicos para reduzir a pressão intraorbitária, pode não ser reversível.

Hemorragia retrobulbar ou retrorbitária

É um subtipo de hemorragia orbitária que configura uma emergência oftalmológica importante.

LACERAÇÃO PALPEBRAL

Etiologia e epidemiologia

- Trauma que pode atingir as pálpebras com ou sem envolvimento da margem e do sistema canalicular.

TABELA 2 Hemorragia orbitária

Definição	Sangramento agudo contido na órbita, semelhante à síndrome compartimental
Principais causas	Trauma contuso, trauma anestésico (complicação da injeção anestésica retrobulbar), trauma cirúrgico, espontânea em pacientes com discrasias sanguíneas, manobra de Valsalva, entre outras
Quadro clínico	Diminuição da acuidade visual, dor, proptose, aumento da tensão oculodigital (TOD), restrição da motilidade ocular
Por que é uma emergência	Risco de isquemia do nervo óptico
Melhor exame para elucidação diagnóstica	TC de órbita (com ou sem contraste) para avaliar localização, extensão da hemorragia e fraturas associadas
Conduta imediata	▪ Compressão mecânica do globo ocular ▪ Agentes osmóticos (manitol 20% – 250 mL EV aberto) ▪ Cantotomia lateral ampla de alívio, para drenagem do sangue

TC: tomografia computadorizada.



FIGURA 8 Proptose e aumento da tensão oculodigital aguda em quadro de hemorragia retrobulbar.



FIGURA 9 Tomografia de órbita evidenciando sangramento retrorbitário à direita.

- Mais comum no sexo masculino (77%), com idade média de 24 anos.
- A margem palpebral é afetada em 25% da lesões, sendo que em 10% dos casos há lesão canalicular associada.
- Os locais mais frequentes onde ocorrem os traumas são: ruas e avenidas (20%) e em atividades esportivas e recreativas (11%).

Fisiopatologia

Em ordem de frequência, os mecanismos dos traumas são: trauma cortocontuso (estilhaços de vidro em acidentes automobilísticos), trauma com objetos cortantes, trauma relacionado à prática esportiva, mordedura de cachorro.

É comum a associação de lesões em outras partes: 44% no globo ocular. Quando há lesão dos canalículos, pode haver em até 65% dos casos lesão em outras partes (globo ocular, fratura em face, neuropatia óptica).

Quadro clínico e diagnóstico

Os principais sintomas são dor e lacrimejamento. O paciente pode apresentar defeito parcial ou de toda a margem palpebral, incluindo pele, tecido subcutâneo, tecido muscular, tarso e conjuntiva.

Conduta

- É importante saber a história e o mecanismo do trauma. Realizar exame ocular completo com fundo de olho para determinar lesão de nervo óptico ou corpo estranho intraocular (CEIO). Se houver suspeita de CEIO, indicar ultrassonografia (USG) ocular ou TC de crânio.
- Caso haja lesão palpebral medial, é importante excluir lesões canaliculares através de intubação e irrigação.
- Profilaxia contra tétano e raiva, dependendo da etiologia.
- Se houver contaminação, realizar antibioticoterapia (ATB) (cefalosporina de primeira geração ou penicilina V em caso de mordedura de animais, por 7 dias).
- Lacerações complexas, com perda de tecido, que envolvem os canalículos devem ser referenciadas a um serviço de plástica ocular para realizar procedimento cirúrgico.
- Lacerações simples devem ser corrigidas por todos os oftalmologistas, promovendo um alinhamento palpebral correto.

Orientação, evolução e prognóstico

As suturas da pele são retiradas com 5 dias, e as outras, com fio de seda, com 10 dias. A integridade palpebral é conferida principalmente pela sutura do tarso.

As complicações são: infecção, deiscência de sutura, triquíase, lagoftalmo.

CELULITE PRÉ-SEPTAL

Definição

A celulite pré-septal é uma infecção do tecido subcutâneo anterior ao septo orbitário. É mais comum que a celulite orbitária (pós-septal) e, embora menos grave, pode estar associada a complicações como abcesso, meningite e trombose do seio cavernoso.



FIGURA 10 Laceração palpebral com perda tissular importante, causada por mordida de cachorro.



FIGURA 11 Laceração palpebral medial, com acometimento de canalículo, evidenciado pela intubação da lesão.

Etiologia e epidemiologia

Os principais organismos responsáveis são *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*, além de *Streptococcus pneumoniae e Haemophilus influenzae*.

A faixa etária mais acometida envolve dois picos: 0-10 anos e 50-60 anos.

Causas e fatores de risco

Trauma de pele (laceração ou picada de inseto), contaminação a partir de foco ocular ou infecção periocular (como hordéolo agudo, dacriocistite, conjuntivite ou sinusite) e infecção de trato respiratório superior ou ouvido médio.

Quadro clínico e diagnóstico

A doença manifesta-se com edema periorbitário unilateral, doloroso ao toque e vermelhidão palpebral. Muitas vezes, o paciente está febril. Entretanto, diferentemente da celulite orbitária (pós-septal), não ocorrem proptose nem alteração da motricidade ocular e da acuidade visual, e as reações pupilares estão presentes.

Tratamento

- Avaliar estado geral do paciente e, se necessário, solicitar hemograma, velocidade de hemossedimentação (VHS) e TC de órbita com e sem contraste para excluir outros diagnósticos.
- Cefalexina 6/6 h VO – 10 dias: adultos 500 mg. Crianças: dose diária de 25 a 50 mg/kg em doses fracionadas (suspensão 250 mg em 0,5 mL).
- Amoxacilina/clavulanato 8/8 h VO – 10 dias: adultos e crianças acima dos 12 anos: 250 a 500 mg. Crianças: 20 a 40 mg/kg/dia.
- Casos mais graves (toxemia, pacientes com dificuldade de seguimento, crianças menores de 5 anos): considerar internação hospitalar e tratamento com antibiótico EV e posterior introdução de antibiótico oral conforme esquema abaixo:
  - Ceftriaxone 1 a 2 g de 12/12 h para adultos. Para crianças, 100 mg/kg/dia em duas doses.
  - Em caso de alergia a penicilina, usar moxifloxacino para adultos ou vancomicina em casos de resistência bacteriana do *Staphylococcus*.
  - Retorno semanal para acompanhamento no serviço de emergência.

CELULITE PÓS-SEPTAL

Definição

A celulite orbitária é uma infecção grave do tecido subcutâneo localizado atrás do septo orbital, que pode colocar em risco a visão e a vida do paciente.

Etiologia e epidemiologia

Staphylococcus, *Streptococcus*, anaeróbios, *H. influenza* são organismos causadores comuns, e acometem principalmente adultos jovens.

Causas e fatores de risco

A infecção tem origem normalmente a partir dos seios paranasais, mas também pode se alastrar de uma celulite pré-septal, dacriocistite, infecção hemifacial da pele ou dentária e pode ser secundária a um trauma, incluindo qualquer forma de cirurgia ocular. Pode também decorrer de disseminação hematogênica de uma infecção em qualquer outra parte do corpo.



FIGURA 12 Edema e hiperemia palpebral em quadro de celulite pré-septal.

Quadro clínico e diagnóstico

Os sintomas consistem em dor de início rápido, agravada pela movimentação ocular, mal-estar e muitas vezes comprometimento visual e visão dupla.

Além disso:

- Febre acentuada.
- A acuidade visual pode estar reduzida e a visão de cores comprometida, sugerindo possibilidade de compressão do nervo óptico. A presença de defeito pupilar aferente relativo em um olho previamente normal torna-a praticamente certa.
- Pálpebras dolorosas à palpação, duras, eritematosas e quentes, com edema periocular e conjuntival (quemose), hiperemia conjuntival e/ou subconjuntival. Os sinais são geralmente unilaterais, embora possma se alastrar para a pálpebra contralateral.
- A proptose é comum, mas muitas vezes pode estar obscurecida pelo edema da pálpebra.

Complicações

- Oculares: neuropatia óptica, ceratopatia de exposição (paciente não consegue ocluir a pálpebra adequadamente devido à proptose), elevação da pressão intraocular, endoftalmite, oclusão da veia e artéria central da retina.
- Abscesso subperiosteal.
- Septicemia.
- Complicações intracranianas são incomuns (3-4%), mas muito graves, incluindo meningite, abscesso cerebral e trombose do seio cavernoso.

DACRIOCISTITE

Definição e epidemiologia

A dacriocistite é a inflamação do saco lacrimal e geralmente está associada à obstrução baixa das vias lacrimais. É predominantemente mais comum em mulheres adultas, e também em lactentes.

Fatores predisponentes incluem patologias nasais como hipertrofia do corneto inferior, rinite e desvio de septo. Os microrganismos mais comum são estafilococos, estreptococos e difteroides.

Fisiopatologia

O mecanismo principal é a obstrução distal do ducto nasolacrimal, que leva à retenção de lágrimas e detritos no fundo de saco conjuntival, no nível do saco lacrimal.

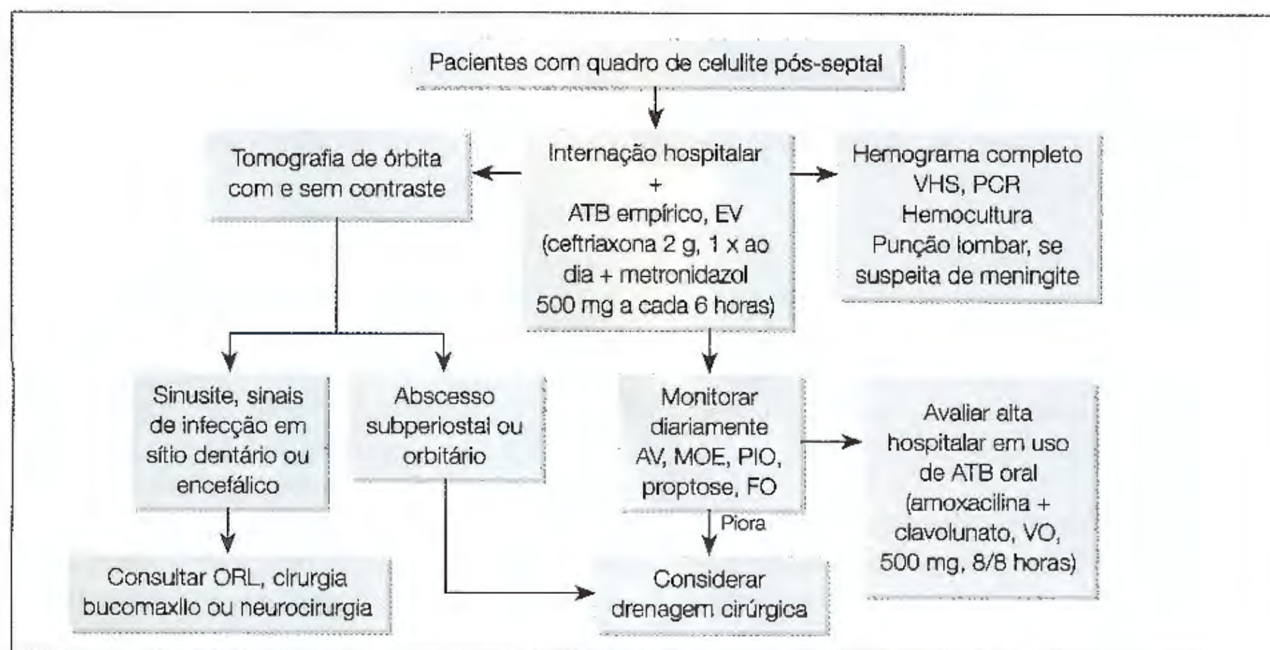


FIGURA 13 Tratamento.

AV: acuidade visual; ATB: antibioticoterapia; FO: fundo de olho; MOE: motilidade ocular extrínseca; PIO: pressão intraocular.



FIGURA 14 Celulite pós-septal: proptose, restrição de motilidade, sinais flogísticos importantes e queda do estado geral.

Classificação

Aguda e crônica

A forma crônica é mais comum e há vários estágios de apresentação, porém não é relevante ao médico emergencista. Lacrimejamento pode ser o único sintoma nos quadros crônicos.

Focaremos neste capítulo na dacriocistite aguda.

Orientação, evolução e prognóstico

Tumoração ou massa acima do tendão cantal medial deve levantar suspeita de tumor de saco lacrimal. Não sondar ou irrigar o sistema lacrimal durante infecção aguda. Considerar TC de órbita em casos atípicos, graves e que não respondem à terapia antibiótica adequada.

FRATURAS ORBITÁRIAS

Definição

Caracterizam-se por lesões frequentes em traumas que envolvem a face e podem estar associadas a lesões oculares e a fraturas de ossos do crânio.

Classificação

Podem ser divididas em fraturas internas, que acometem as paredes orbitárias, e fraturas externas, quando o rebordo orbitário é comprometido.

Na vigência de comprometimento craniofacial são denominadas fraturas complexas.

Quadro clínico

Avaliar a presença de edema e equimose palpebral, enfisema, proptose, enoftalmo, deformidades ósseas, dor e hiperestesia no território do nervo infraorbitário.

Examinar se houve comprometimento da motilidade ocular extrínseca, com queixa visual associada (baixa de acuidade ou visão dupla).

TABELA 3 Dacriocistite

Definição	Inflamação aguda do saco lacrimal, podendo formar ou não abscesso
Etiologia	Infecciosa, quase sempre relacionada à obstrução do ducto nasolacrimal
Quadro clínico	Tumefação dolorosa, de instalação rápida, avermelhada e com edema de partes moles adjacentes, sob o tendão cantal medial, na topografia do saco lacrimal
Como fazer o diagnóstico	História de infecções prévias e concomitantes de ouvido, nariz ou garganta. Saída de secreção mucopurulenta pelo ponto lacrimal quando se produz uma leve compressão na topografia do saco lacrimal. *Avaliar motilidade ocular extrínseca e acuidade visual para diferenciar de celulite pós-septal. Não realizar sondagem ou irrigação da via lacrimal durante infecção aguda!*
Conduta	Figura 15

Conduta/tratamento

- Solicitar TC de órbita sem contraste com cortes coronal, axial e sagital.
- Se houver edema importante, prescrever anti-inflamatórios não hormonais.
- Compressas frias podem ser utilizadas em caso de edema importante.
- Se houver sinusite associada, solicitar avaliação otorrinolaringológica. Considerar utilização de antibioticoterapia.
- Orientar a não realizar manobra de Valsalva, assoprar o nariz e tossir.
- Encaminhar para avaliação oftalmológica. Se houver diplopia, enoftalmo, proptose, encarceramento de músculo ocular ou se a fratura for muito grande, a avaliação deve ser mais precoce.

GLAUCOMA AGUDO OU FECHAMENTO ANGULAR AGUDO

Fisiopatologia

A crise de glaucoma agudo ocorre pelo mecanismo de bloqueio pupilar, no qual o humor aquoso é impedido de passar da câmara posterior para a anterior, pois os olhos afetados apresentam câmara anterior estreita. Causas para o estreitamento seriam o cristalino com diâmetro axial aumentado ou inserção anteriorizada da íris. Com isso, há deslocamento anterior do diafragma iridocristaliniano e fechamento do ângulo, com aumento súbito da pressão intraocular (PIO).

Epidemiologia

Acomete preferencialmente pacientes do sexo feminino, em torno da 6ª década, com catarata inicial.

Compressas mornas e massagem
Promover analgesia com AINE e antibioticoterapia sistêmica. Considerar incisão e drenagem para abscesso que esteja flutuando (colher Gram e culturas)

CRIANÇAS:
O agente etiológico mais comum é o estafilococo. Considerar também *Haemophilus influenza*. Deve-se pesquisar sinusite e otite simultaneamente

→ Cefalosporinas de 2ª geração (cafuroxima VO 125 mg de 12/12 h, suspensão de 250 mg/5 mL); cefalosporina de 3ª geração (ceftriaxone injetável 25 mg/kg de 12/12 h); alternativo: amoxicilina/clavulonato 20 a 40 mg/kg/dia em três doses

ADULTOS:
Os agentes etiológicos mais comuns são o estafilococo e o pneumococo

→ Cefalosporinas de 2ª geração (cefaclor 500 mg de 8/8 h ou cefuroxima 500 mg de 12/12 h); cefalosporinas de 1ª geração (cefalexina 500 mg de 6/6 hs); em casos graves ceftriaxone 1 g EV/IM de 12/12 h 7-14 dias. Alternativo: amoxicilina/clavulonato 500 mg de 8/8 h

*Na maioria das vezes o tratamento é domiciliar com retornos diários até melhora do quadro.
*Considerar internação hospitalar para antibioticoterapia EV em casos refratários ao tratamento VO e/ou pacientes com comprometimento do estado geral. Na melhora do quadro, agendar cirurgia a curto prazo (dacriocistorrinostomia).
*Após resolução do quadro agudo, encaminhar o paciente para o ambulatório de plástica ocular para avaliar possível obstrução das vias lacrimais e tratamento adequado.
*Nota: considerar realização de TC de órbita e seios paranasais em casos atípicos, graves ou que não responderam à antibioticoterapia

FIGURA 15 Tratamento da dacriocistite aguda.
PS: pronto-socorro; TC: tomografia computadorizada.



FIGURA 16 Dacriocistite aguda. Tumefação avermelhada e dolorosa na região do saco lacrimal.

Quadro clínico

Na crise há dor ocular intensa, redução da acuidade visual, às vezes associada a náuseas e vômitos. Ao exame ocular notam-se pressão intraocular alta (> 45 mmHg), hiperemia, edema de córnea, câmara anterior rasa e médio-midríase fixa (diagnóstico diferencial com quadro de uveíte, câmara anterior do olho contralateral mais profunda e pupila do olho afetado geralmente em miose).

Tratamento

Deve ser iniciado imediatamente, através de:

1. Analgesia.
2. Manitol 20% 250 mL EV em 45 minutos: promove aumento da osmolaridade plasmática, com desidratação do humor vítreo e redução da PIO. Contraindicado em pacientes com in-

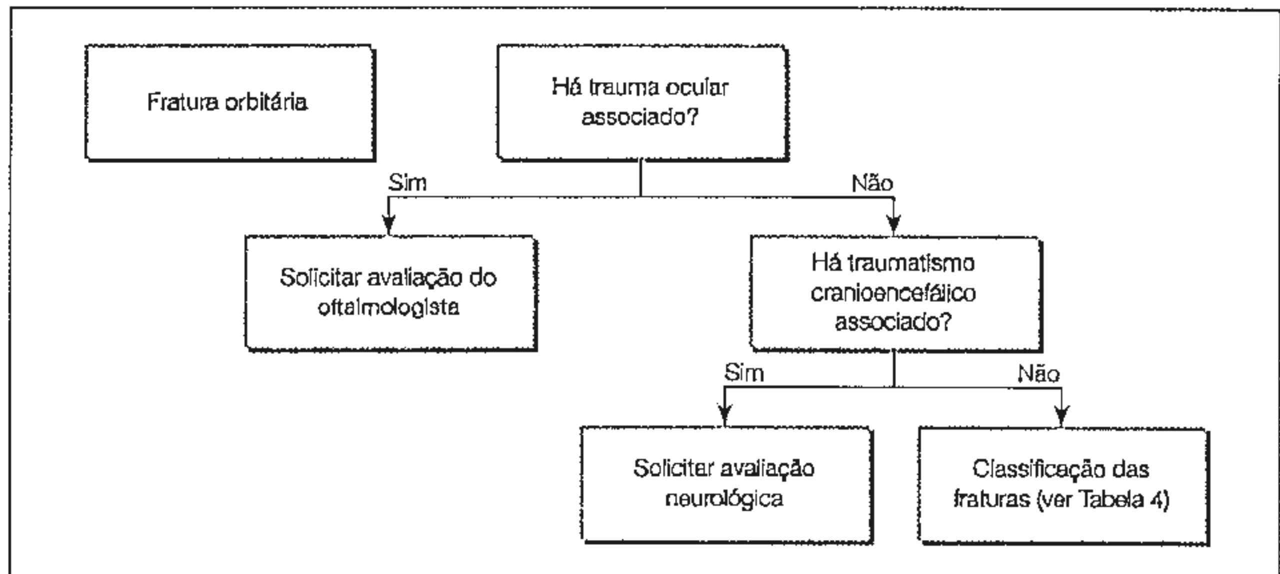


FIGURA 17 Fratura orbitária.

TABELA 4 Fraturas orbitárias

Há fratura de teto orbitário?	Com comprometimento encefálico: solicitar conduta neurocirúrgica	Sem comprometimento encefálico: redução + fixação interna rígida
Há fratura de parede lateral?	Com deslocamento: redução + fixação interna rígida	Sem deslocamento: tratamento conservador
Há fratura de parede medial?	Com deslocamento: redução + tela	Sem deslocamento: tratamento conservador
Há fratura de assoalho?	Com deslocamento (*blow-out*): redução + reconstrução	Sem deslocamento: tratamento conservador
Há fraturas faciais associadas?	Fratura naso-órbito-etmoidal: redução + fixação interna rígida	Frontal: solicitar conduta neurocirúrgica



FIGURA 18 Tomografia de órbita evidenciando fratura do assoalho orbitário à direita.

suficiência renal crônica grave ou insuficiência cardíaca congestiva.

3. Colírio acetato de prednisolona 1% 5-5 minutos 3 vezes: promove redução da inflamação ocular. Depois, manter com 1 gota 2/2 h nas primeiras 24 h. Há resultado positivo desse tratamento em cerca de 90% dos casos entre 12-24 h.
4. Colírios hipotensores: maleato de timolol 0,5% 1 vez (evitar em pacientes com bloqueios cardíacos ou asma); tartarato de brimonidina 0,2% 1 vez; cloridrato de dorzolamida 2% 1 vez.
5. Colírio de pilocarpina 2% 5-5 min 3 vezes: ação colinérgica, tem por objetivo promover fechamento pupilar e quebra do bloqueio iridocristaliniano.
6. Acetazolamida 500 mg VO: reduz a produção do humor aquoso ao inibir a anidrase carbônica.
7. Massagem ocular com pressão corneana anteroposterior: tenta quebrar o bloqueio pupilar.

Orientação, evolução e prognóstico

Com a resolução total ou parcial da crise (apenas redução modesta da PIO), o paciente deve ser encaminhado ao oftalmologista para ser submetido a iridotomia na periferia da íris, impedindo novas crises. Em alguns casos com maior duração da crise, há formação de sinéquias anteriores, e a pressão intraocular pode não ser normalizada com a iridotomia, necessitando do uso crônico de colírios hipotensores ou mesmo cirurgia antiglaucomatosa.

É importante lembrar que quanto maior o tempo de hipertensão ocular, maior a lesão do nervo óptico, e em casos com elevação muito importante da PIO, pode haver neuropatia óptica isquêmica, de instalação em horas, pelo hipofluxo na cabeça do nervo óptico, podendo ser encontrados edema de papila e perda visual irreversível.

ENDOFTALMITE

Definição

Consiste na invasão das estruturas intraoculares por micro-organismos, resultando em uma resposta inflamatória que acaba envolvendo todos os tecidos oculares.

Quadro clínico

O paciente queixa-se de dor aguda, acompanhada de baixa de acuidade visual, hiperemia ocular e secreção purulenta. Paciente poderá apresentar edema de pálpebra e córnea, hipópio e turvação do vítreo.

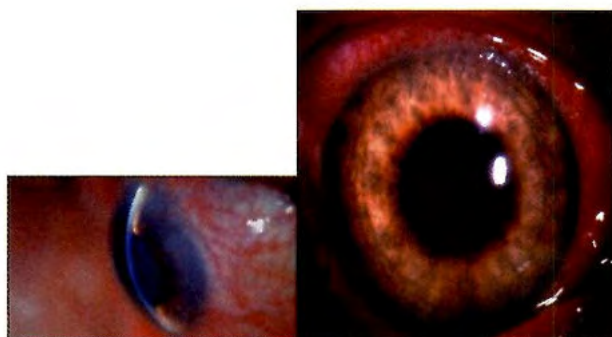


FIGURA 19 Glaucoma agudo e suas principais características: dor ocular intensa, diminuição AV; vômitos, náuseas e cefaleia; pupila midríase não reage à luz; pressão intraocular extremamente elevada; digitopressão.

Tratamento e prognóstico

Encaminhar ao oftalmologista o mais rápido possível. O tratamento deve ser instituído assim que houver suspeita clínica de endoftalmite. Em todos os casos, deve-se realizar coleta de amostra de vítreo, injeção intravítrea (IVT) de antibiótico, instituição de colírios fortificados e considerar uso de antibiótico (ATB) via oral. A conduta cirúrgica fica reservada apenas a alguns casos. Deve-se explicar ao paciente sobre a gravidade da patologia, bem como sobre os procedimentos a serem realizados.

HIPOSFAGMA (HEMORRAGIA SUBCONJUNTIVAL)

Fisiopatologia e quadro clínico

Sangramento subconjuntival, de aparecimento súbito, assintomático, em geral unilateral e localizado em um quadrante da conjuntiva. Em geral é secundário a pequeno traumatismo no local, com lesão dos capilares da conjuntiva, ou relacionado a esforço ou manobra de Valsalva, ou mesmo pode ocorrer espontaneamente.

Diagnóstico

Avaliar o uso de anticoagulante e histórico de hipertensão arterial crônica sem controle adequado. Paciente não apresenta baixa de acuidade visual ou dor ocular expressivas. Em casos de hiposfagma recorrente, descartar amiloidose.

Evolução/tratamento

A evolução é benigna, com resolução espontânea em 1-3 semanas, sem necessidade de tratamento. Quando há recidivas, avaliar distúrbios da coagulação e amiloidose.

TABELA 5 Classificação da endoftalmite

Tipos	Pós-operatória (75%)	Trauma (20-30%)	Endógena (5-7%)
Etiologia	1. Gram+ (75-95%) (*Staphylo, Strepto*) 2. Gram– (10%) (*Pseudomonas, Klebsiella, Proteus*) 3. Fungos (raramente) 4. Cultura– (25-35%)	1. Gram+ (60-75%) (*Staphylo, Strepto*) 2. *Bacillus* sp. (25%) (CEIO) 3. Fungos (10-15%)	1. Fungos (50-62%); (*Candida, Aspergillus* sp.); 2. Bacteriana: G+ ou G– (*Bacillus cereus*)
Fatores de risco	Idade > 80 anos; DM2; ruptura capsular; facectomia combinada com outros procedimentos; infecções das pálpebras e conjuntiva; bolha filtrante, trave vítrea na incisão, Seidel+	Solução de continuidade; CEIO; fechamento ocular tardio; contaminação orgânica	Imunossuprimidos; drogas endovenosas; septicemia; DM2; neoplasia; cateteres centrais; infecções

CEIO: corpo estranho intraocular; DM2: diabetes melito tipo 2; G: Gram.

Colírios fortificados manipulados: gentamicina e cefazolina, pingar a cada 1/1 h no olho afetado	ATB VO: ciprofloxacino 500 mg 12/12 h por 10 dias ou levofloxacino 500 mg 1 x/dia por 10 dias	Injeção intravítrea: vancomicina + ceftazidima + dexametasona

FIGURA 20 Tratamento.
ATB: antibioticoterapia.



FIGURA 21 Endoftalmite pós-operatória. Três dias após cirurgia de catarata, paciente relata dor importante, baixa visual aguda e vermelhidão ocular. Observe a presença de pus na câmara anterior (hipópio).

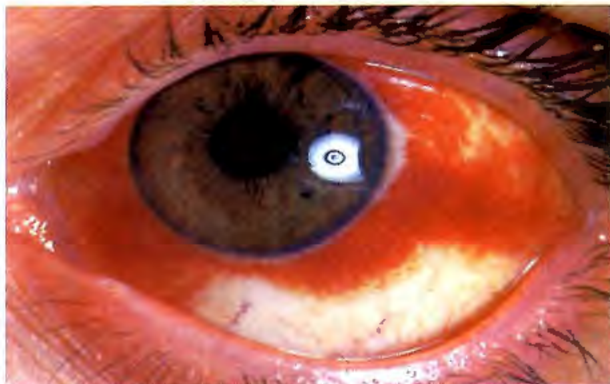


FIGURA 22 Hemorragia subconjuntival poupando apenas parte inferior da conjuntiva.

CONJUNTIVITE VIRAL (EPIDÊMICA)

Definição

Inflamação ou infecção da conjuntiva é conhecida como conjuntivite e é caracterizada pela dilatação dos vasos conjuntivais, resultando em hiperemia e edema da conjuntiva, tipicamente com descarga associada. A prevalência de conjuntivite varia de acordo com a causa subjacente, que pode ser influenciada pela idade do paciente, bem como pela estação do ano.

Etiologia e epidemiologia

A conjuntivite viral é a causa mais comum de conjuntivite infecciosa em geral e na população adulta, e é mais prevalente no verão.

A conjuntivite viral secundária aos adenovírus é altamente contagiosa, e o risco de transmissão pode chegar até 50%.

A incubação pode variar de 5 a 14 dias.

Entre 65% e 90% dos casos de conjuntivite viral são causados por adenovírus e produzem duas das entidades clínicas associadas à conjuntivite viral: febre faringoconjuntival e ceratoconjuntivite epidêmica.

Quadro clínico

A febre faringoconjuntival é caracterizada por início abrupto de febre alta, faringite e conjuntivite bilateral e por linfonodomegalia periauricular.

A ceratoconjuntivite epidêmica é mais grave e apresenta secreção aquosa, hiperemia, quemose e linfadenopatia ipsilateral. A linfadenopatia é observada em até 50% dos casos de conjuntivite viral e é mais prevalente na conjuntivite viral em comparação com a conjuntivite bacteriana.

Tratamento

- Lavar as mãos frequentemente.
- Evitar compartilhar objetos de cuidados pessoais como toalhas, cosméticos etc.
- Evitar contato com os olhos.
- Evitar apertar as mãos.
- Em pacientes hospitalizados com conjuntivite viral, o isolamento é recomendado por 10 a 14 dias ou enquanto o olho estiver com hiperemia e secreção.

Tratamento médico

Apenas sintomático com:

- Compressas frias.
- Lágrimas artificiais/colírios lubrificantes.

Em alguns casos pode-se fazer necessário o uso de colírio de corticoide. São os casos de baixa de

visão decorrentes de deposição de infiltrados na córnea, de formação de membranas nas pálpebras ou de muita inflamação.

É controverso o uso de colírio de antibiótico ou colírios associados de antibiótico com corticoide.

CONJUNTIVITES NEONATAIS

Definição

A conjuntivite neonatal ou *ophthalmia neonatorum* é definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como a presença de eritema e edema palpebral, hiperemia conjuntival e/ou presença de secreção mucopurulenta, com uma ou mais células polimorfonucleares por campo de imersão em esfregaço conjuntival corado pelo Gram. Pode ser causada por bactérias, vírus, clamídia ou por reação tóxica ao uso de colírios. O tempo de aparecimento dos sinais e sintomas é crucial para a definição do agente etiológico.

Etiologia e epidemiologia

A conjuntivite tóxica, ou química, surge nas primeiras 24 a 48 horas de vida, e é uma reação ao colírio de nitrato de prata a 1% usado para a profilaxia da conjuntivite gonocócica.

A conjuntivite bacteriana surge geralmente nos primeiros 2 a 4 dias de vida e o agente etiológico mais comum é *Chlamydia trachomatis*. Os quadros mais graves são causados por *Neisseria gonorrhoeae*, porém têm baixa incidência (< 1%). A potencial ameaça à visão, causada pela gravidade dos quadros de conjuntivite bacteriana neonatal, tornou obrigatória por lei a profilaxia da conjuntivite neonatal, que deve ser realizada logo após (até 1 h) o nascimento da criança. Para profilaxia podem ser utilizados nitrato de prata 1%, pomada de eritromicina a 0,5%, pomada de tetraciclina a 1% ou iodopovidona solução oftálmica a 2,5%.



FIGURA 23 Hiperemia e folículos conjuntivais inferiores, típicos da conjuntivite viral epidêmica.

Em casos de suspeita de conjuntivite bacteriana neonatal, coletar raspado conjuntival – corar pelos métodos de Gram e Giemsa.

Entre os possíveis agentes etiológicos destacam-se:

- *Chlamydia trachomatis.*
- *Streptococcus viridans.*
- *Staphylococcus aureus.*
- *Haemophilus influenzae.*
- *Streptococcus* do grupo D.
- *Escherichia coli* e outros bacilos Gram-negativos.
- *Neisseria gonorrhoeae.*

Diagnóstico e quadro clínico

Conjuntivite neonatal por *Chlamydia*

Também chamada de conjuntivite de inclusão do recém-nascido (RN).

Sinais: nos neonatos há uma ausência de reação folicular, grande quantidade de secreção mucopurulenta, membranas em conjuntiva tarsal, hiperemia e edema conjuntival.

A conjuntivite de inclusão do RN pode estar associada a pneumonite e otite média.

Laboratório: grande número de inclusões intracitoplasmásticas nas colorações por Giemsa do raspado conjuntival.

Conjuntivite neonatal gonocócica

É uma infecção muito grave, com potencial risco de perda visual. As baixas taxas de incidência se devem ao acompanhamento pré-natal das gestantes e à profilaxia dos RN, porém deve-se ficar atento a gestantes e neonatos que não atendem a essas condições.

Sinais: secreção serossanguinolenta inicial e depois mucopurulenta, em grande quantidade, que surge 2-5 dias após o parto. Na falta de tratamento, o quadro evolui para ulceração corneana, perfuração e endoftalmite.

Pode haver outras infecções associadas, como rinite e proctite. A infecção disseminada com acometimento sistêmico, que cursa com artrite, meningite, pneumonia, sepse e morte do RN é uma complicação rara.

Outras bactérias que podem causar conjuntivite bacteriana neonatal, geralmente com aparecimento 5 a 8 dias após o nascimento: *Haemophilus* spp., *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pneumoniae.*

Tratamento

- Conjuntivite neonatal por *Chlamydia:* responde bem ao tratamento tópico – pomada de eri-

tromicina a 0,5% 4 x/dia por 3 a 4 semanas. É recomendado também o tratamento sistêmico com eritromicina 50 mg/kg/dia VO em 4 doses por 14 dias, que torna-se mandatório quando há outras infecções associadas.
- Conjuntivite neonatal gonocócica: penicilina G aquosa, 100.000 u/kg/dia em 4 doses EV por 7 dias, ou penicilina benzatina, 50.000 u/kg IM ou ceftriaxone dose única IM ou EV 125 mg ou 25 a 50 mg/kg ou cefotaxima dose única 100 mg/kg EV ou IM.

Fazer irrigação do fundo de saco conjuntival de 1/1 h até o desaparecimento da secreção.

Se houver suspeita de envolvimento corneano – aplicação tópica de eritromicina pomada a 0,5%, gentamicina ou fluorquinolona colírio.

Outras conjuntivites bacterianas:
- Para Gram-positivos: pomada de tetraciclina a 1% ou eritromicina a 0,5% de 4/4 h por 7 dias.
- Para Gram-negativos: pomada de gentamicina a 0,3% ou tobramicina a 0,3% de 4/4 h por 7 dias.

CONJUNTIVITE BACTERIANA E OUTRAS

Conjuntivite bacteriana

Definição

Quadro inflamatório da conjuntiva causado por um supercrescimento bacteriano, com infiltração celular, que cursa com exsudação e vasodilatação.

Epidemiologia

As fontes mais comuns de infecção são:
- Contato direto com secreção do indivíduo infectado (contato olho-mão).
- Flora da mucosa nasal e seios da face.



FIGURA 24 Secreção conjuntival purulenta em recém-nascido.

- Conjuntivite unilateral – sistema de drenagem nasolacrimal – obstrução do ducto nasolacrimal, dacriocistite e canaliculite.

Os quadros geralmente são autolimitados, mas podem ser graves e potencial ameaça à visão quando causados por organismos virulentos, como a *Neisseria gonorrhoeae*.

Fisiopatologia

O risco de conjuntivite bacteriana aumenta quando há comprometimento dos mecanismos de defesa próprios da superfície ocular. Entre os principais fatores de risco estão:
- Olho seco.
- Exposição aumentada da superfície ocular: retração palpebral, exoftalmo, lagoftalmo, diminuição do ritmo de piscar.
- Deficiência nutricional/má absorção – avitaminose A.
- Imunodeficiência local ou sistêmica (p. ex.: uso de corticoide tópico, imunossupressão sistêmica).
- Obstrução do ducto nasolacrimal e infecção.
- Dano por irradiação.
- Trauma.
- Cirurgia ocular.
- Inflamação ou infecção conjuntival prévia.
- Infecção sistêmica.
- Inoculação exógena.

Diagnóstico e quadro clínico

Inflamação conjuntival – hiperemia, secreção mucopurulenta ou purulenta, reação papilar em conjuntiva tarsal.

A velocidade de instalação e progressão do quadro clínico, a gravidade e o aspecto e a quantidade de secreção variam conforme a etiologia.

As conjuntivites bacterianas podem ser classificadas em agudas, hiperagudas e crônicas.

DESCOLAMENTO DE RETINA

Epidemiologia

O descolamento de retina é uma condição que ameaça a visão, com uma incidência de aproximadamente 1 em 10.000.

Etiologia e fisiopatologia

Embora este capítnlo foque no descolamento de retina regmatogênico, é pertinente observar as outras causas principais do descolamento de retina:

TABELA 6 Tratamento da conjuntivite bacteriana e gonocócica

	Conjuntivite bacteriana (não gonocócica)	Conjuntivite gonocócica
Etiologia e fatores de risco	*Staphylococcus aureus* (em todas as faixas etárias), *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* (mais comuns em crianças).	*Neisseria gonorrheae*
Quadro clínico	Agudo. Hiperemia, sensação de corpo estranho, secreção mucopurulenta leve a moderada, reação papilar; linfonodo pré-auricular ausente	Hiperaguda, 1-4 dias após o nascimento. Secreção purulenta grave, edema palpebral, papilas conjuntivais, quemose acentuada, adenopatia pré-auricular
Exames laboratoriais	Não são necessários de rotina	Raspados conjuntivais para coloração Gram imediata e para cultura
Conduta específica	Colírio de antibiótico (quinolonas de amplo espectro – oflox ou cipro) 4 x/dia por 5 a 7 dias ▪ Em crianças, usar tobramicina ▪ Não utilizar ATB de 4ª geração (reservar para ceratites infecciosas e profilaxia pós-cirúrgica)	Tratamento (se Gram mostrar diplococos intracelulares G– ou se houver alta suspeita): 1. Ceftriaxone 1 g IM, dose única. Se envolver córnea: internação para ceftriaxone 1 g EV 2. Colírio de ciprofloxacino 2/2 h (ou gati/moxifloxacino 1/1 h se envolve córnea) 3. Tratar os parceiros sexuais com ATB orais para gonorreia e clamídia. Seguimento diário até melhora consistente

ATB: antibiótico(s).

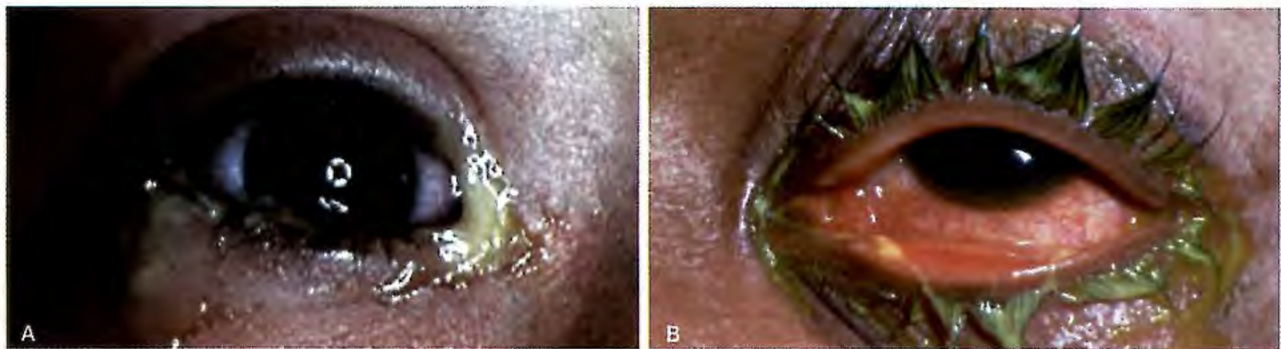


FIGURA 25 (A e B) Conjuntivite bacteriana. Hiperemia e secreção conjuntival abundante e purulenta.

TABELA 7 Outras conjuntivites

	Conjuntivite alérgica	Ceratoconjuntivite vernal/atópica
Etiologia e fatores de risco	Alérgenos desencadeantes. Histórico de alergias	Mecanismos imunomediados (IgE e celular). Meninos, primeira década de vida. Atopia
Quadro clínico	Prurido, secreção aquosa, associada a espirros e coriza. Edema palpebral, quemose e reação papilar leve	Bilateral. Recorrência. Prurido, que pode estar associado a lacrimejamento, fotofobia, secreção mucoide espessa. Papilas conjuntivais grandes no tarso superior ou limbo. Úlcera em escudo; pontos de Horner-Trantas; punctata superficial
Exames laboratoriais	Não são necessários	Não são necessários
Tratamento	Eliminar agente desencadeante. Leve: lubrificante; moderado: anti-histamínicos e/ou estabilizadores de mastócitos Grave: associar corticoide tópico leve por 1 semana	Como conjuntivite alérgica. Orientar seguimento ambulatorial para tratamento profilático. Se houver úlcera em escudo: corticoide, antibiótico tópicos; retorno 1-3 dias; remoção da placa de fibrina

- Descolamento de retina regmatogênico: ocorre pela presença de um defeito (ou buraco) retiniano, por onde ocorre infiltração de líquido subretiniano e consequente descolamento da retina. Uma grande porcentagem dos casos está relacionada a um descolamento total ou parcial do gel-vítreo posterior, responsável pela gênese da rasgadura retiniana e pela manutenção



FIGURA 26 Ceratoconjuntivite atópica. Presença de papilas gigantes em conjuntiva superior. Reação de hipersensibilidade tipos I e IV.

da tração na boca da rasgadura, o que potencializa a infiltração de líquido sub-retiniano.

- Descolamento de retina tracional: ocorre em patologias onde ocorre isquemia da retina, com a liberação de VEGF (fator de crescimento eudotelial). Esse fator estimula a produção de neovasos, que crescem em direção à cavidade vítrea, originando um tecido fibrovascular. Esse tecido quando contrai pode elevar a retina e removê-la da sua posição, mesmo não havendo defeito retiniano. Exemplos de condições que cursam com descolamento de retina tracional: retinopatia diabética, oclusão de ramo ou de veia central da retina, retinopatia da prematuridade.
- Descolamento de retina exsudativo: esse tipo de descolamento ocorre secundário a uveítes posteriores com quadros inflamatórios exuberantes (p. ex., oftalmia simpática), Vogt-Koyanagi-Harada, cirurgia intraocular com resposta inflamatória importante. Nos casos resultantes de inflamação, o tratamento consiste em altas doses de corticoterapia sistêmica, após excluídas causas infecciosas.

Os fatores de risco para o descolamento de retina regmatogênico são:

1. Degeneração em treliça (lattice).
2. Rupturas da retina periférica.
3. Miopia patológica.
4. Cirurgia intraocular prévia.
5. Trauma.
6. Descolamento de retina anterior.
7. História familiar.

Prevenção primária

Pacientes com fatores de risco conhecidos para descolamento de retina devem ser submetidos a exame de fundo de olho (dilatado) seriados, anualmente. Óculos de proteção são recomendados para indivíduos com alta miopia que participam de esportes de contato. Pacientes submetidos à cirurgia de catarata devem ser aconselhados sobre a importância de relatar sintomas de descolamento da retina.

História

Pacientes que apresentam sintomas de fotopsias (*flash* de luz) de início recente e/ou *floaters* (manchas escuras) persistentes devem ser investigados, pois são suspeitos de possuírem roturas retinianas, o que poderia levar a um descolamento da retina. Um paciente com constante perda de campo visual fixo ou lentamente progressivo deve ser suspeito de ter um descolamento até que se prove o contrário. Informações importantes na história incluem início dos sintomas, presença e duração da diminuição da acuidade visual central, trauma prévio, cirurgia prévia, hemorragia e história médica completa e revisão dos sistemas.

Quadro clínico

São considerados sintomáticos os olhos que descrevam fotopsias (*flashes* de luz) ou aumento de *floaters* vítreos. Aproximadamente 15% dos olhos com descolamento de vítreo posterior sintomático apresentam algum tipo de rasgadura retiniana. Uma rasgadura em forma de ferradura não tratada apresenta entre 33 e 55% de risco de evoluir para um descolamento de retina. O tratamento desse tipo de lesão reduz substancialmente o risco de descolamento, de modo que a terapia profilática imediata é indicada a fim de se prevenir o acúmulo de líquido sub-retiniano.

Diagnóstico clínico

O descolamento de retina regmatogênico tem uma aparência característica, diferenciando-o de um descolamento tracional ou seroso. Um descolamento de retina regmatogênico tem aparência ondulada e apresenta movimento da retina com os movimentos oculares. Descolamentos tracionais têm superfícies côncavas suaves com deslocamento mínimo aos movimentos oculares. Os descolamentos serosos mostram uma superfície retiniana lisa e deslocamento do fluido dependendo do posicionamento do paciente.

Tratamento geral

Uma vez que um descolamento de retina tenha sido suspeitado pelo médico generalista, o paciente deve

ser encaminhado ao oftalmologista para determinar que tipo de descolamento está presente. O manejo cirúrgico é indicado para descolamentos regmatogênicos e tracionais.

NEURITE ÓPTICA

Definição

Caracterizada por um processo inflamatório, infeccioso ou desmielinizante que afeta o nervo óptico, em geral acompanhada de dor ocular com o movimento dos olhos, devido à relação dos músculos retos com o nervo óptico no ápice da órbita.

Etiologia e epidemiologia

A neurite clássica acomete mais frequentemente mulheres jovens, sendo a primeira manifestação da esclerose múltipla em 20% dos casos de neurite, podendo mais raramente acometer pacientes em qualquer idade e homens, inclusive.

Outras causas de neurite, além da desmielinizante, são as parainfecciosas (após uma infecção viral ou imunizações, sobretudo em crianças), as infecciosas (sífilis, doença de Lyme, doença da arranhadura do gato, vírus da varicela-zóster, neurocriptococose, sinusite esfenoetmoidal), as associadas a doenças sistêmicas autoimunes e formas especiais associadas à neuromielite óptica (doença de Devic).

Quadro clínico

O sintoma marcante é a perda visual de graus variáveis, em geral mais branda nos casos de neurite associada a doença desmielinizante, e mais severa nas outras etiologias. O paciente refere embaçamento visual recente, com rápida progressão. A perda é em geral unilateral. Ao exame, constatam-se diminuição da acuidade visual, escotomas no campo de confrontação, presença de defeito aferente relativo (quadros unilaterais) e dor ou desconforto ao movimento ocular. O exame do globo ocular não revela alterações, e a fundoscopia pode ser normal (neurite retrobulbar) ou revelar edema de papila (papilite).



FIGURA 27 Descolamento de retina inferior, associado à rotura retiniana.

Na história natural da neurite óptica típica há piora visual durante a primeira semana, estabilização até a segunda, e melhora visual progressiva até o sexto mês, com acuidade visual final normal ou próxima do normal. Quadros atípicos cursam com baixa de acuidade visual mais pronunciada, podendo apresentar melhora ou manter déficit visual permanente.

Tratamento

- Investigar doenças associadas: sorologias para excluir causas infecciosas, investigar doenças inflamatórias sistêmicas e ressonância magnética de encéfalo em busca de sinais de doença desmielinizante.
- Pacientes que não se enquadram no quadro descrito para a neurite clássica, isto é, com perda visual muito profunda, sem melhora após a crise, ou com recidivas, sem causa definida à investigação inicial, devem ser submetidos a avaliação para possibilidade da doença de Devic, quadro autoimune com produção de anticorpos antiaquaporina-4, que pode cursar com mielite transversa antes ou depois do quadro de neurite.
- Pulsoterapia com metilprednisolona 1g EV por 3 dias: realizada para pacientes com sorologias negativas, após tratamento profilático para estrongiloidíase (tiabendazol 1.500 mg VO 3 dias ou ivermectina 200 mcg/kg – dose única).
- Na neurite clássica, a pulsoterapia acelera a melhora visual, porém não altera a acuidade visual final. Estudos mostraram também que a pulsoterapia reduz a taxa de evolução para esclerose múltipla nos dois primeiros anos após a crise.
- Prednisona 1 mg/kg/dia VO por 14 dias, seguido de desmame: deve ser ministrada após a pulsoterapia, sendo contraindicada como tratamento único nos casos de neurite clássica, devido ao aumento de recidivas.

SÍNDROME DO OLHO VERMELHO

O olho vermelho é um dos sinais mais comuns em oftalmologia, correspondendo a cerca de 30% das queixas de urgências no pronto-socorro. As causas de olho vermelho incluem desde condições sem nenhuma repercussão clínica e autolimitadas até condições associadas a doenças sistêmicas e com potencial de causar sequelas importantes. É imprescindível que o médico generalista e emergencista saiba os principais diagnósticos diferenciais e identifique adequadamente os pacientes com sinais de alerta e encaminhe para avaliação e tratamento especializados, de modo a evitar progressão de um quadro potencialmente grave.

Na Tabela 8 encontra-se um breve resumo das principais causas de olho vermelho e suas características.

Olho vermelho com sinais de alarme (indicação de encaminhamento imediato ao oftalmologista):

- Unilateral com náuseas e vômitos.
- Hipópio ou hifema.
- Dor ocular severa ou baixa visual.
- Opacidade corneana que cora com fluoresceína.

TABELA 8 Olho vermelho

Característica	Comentário
Baixa visual	Sugere condições de pior prognóstico (ceratite, uveíte, glaucoma agudo)
Exame pupilar	Pupila em média-midríase fixa sugere glaucoma agudo
Sensação de corpo estranho	Pode ocorrer no olho seco e nas conjuntivites alérgica e viral
Fotofobia	Característica de processos ativos na córnea e na úvea
Lentes de contato	Sugestivo de ceratite, principalmente por *Pseudomonas*
Dor	Alerta para condições oculares mais graves (uveíte, glaucoma agudo)
Secreção	Amarelada e esbranquiçada: conjuntivite e ceratite bacteriana Hialina: processos alérgicos e virais autolimitados
Hiperemia	Se difusa: conjuntivite Se perilimbar: mais grave (ceratite, uveíte, glaucoma agudo)
Hipópio	Pus na câmara anterior: grave, sugere endoftalmite ou ceratite bacteriana/úlcera de córnea
Hifema	Sangue na câmara anterior: mais sugestivo de trauma ocular

TABELA 9 Síndrome do olho vermelho

	Conjuntivite viral	Conjuntivite bacteriana	Úlcera de córnea	Fechamento angular agudo	Uveíte anterior
Secreção	Aquosa	Purulenta	Purulenta	Ausente	Ausente
Visão	Conservada ou pouco diminuída	Conservada ou pouco diminuída	Diminuída	Baixa importante da visão	Baixa visual moderada
Dor	Sensação de corpo estranho	Sensação de corpo estranho	Moderada a intensa	Intensa	Moderada a intensa
Hiperemia	Difusa	Difusa	Pericerática	Pericerática	Pericerática
Córnea	Normal ou infiltrados	Normal	Áreas opacificadas	Turva (edema de córnea)	Transparente
Pupilas	Normal	Normal	Normal	Médio-midríase	Miose



FIGURA 28 Olho vermelho. Uveíte anterior. Observe hiperemia conjuntival pericerática (ao redor do limbo).

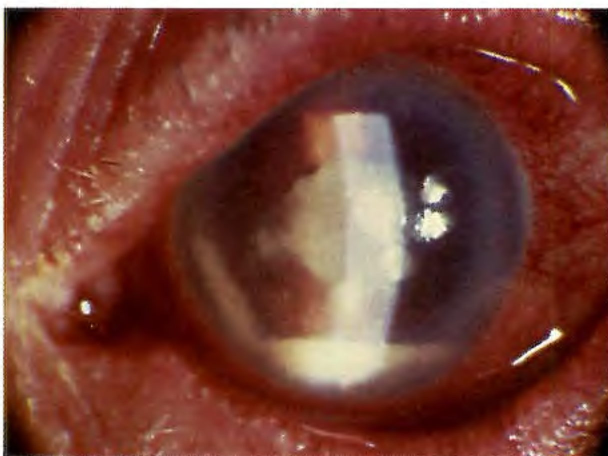


FIGURA 29 Olho vermelho. Úlcera de córnea em paciente usuário de lente de contato. Observe a córnea opacificada.



FIGURA 30 Olho vermelho. Laceração palpebral.



FIGURA 31 Olho vermelho. Triquíase, em que alguns cílios tocam a córnea e causam irritação ocular.



FIGURA 32 Olho vermelho. Conjuntivite gonocócica hiperaguda.



FIGURA 33 Olho vermelho. Pterígio.



FIGURA 34 Olho vermelho. Corpo estranho corneano.



FIGURA 37 Olho vermelho. Hemorragia subconjuntival.



FIGURA 35 Olho vermelho. Hifema (sangue na câmara anterior) traumático.



FIGURA 38 Olho vermelho. Hordéolo (terçol).



FIGURA 36 Olho vermelho. Ceratite herpética (herpes simples).

LITERATURA RECOMENDADA

1. Abucham JZ, Torricelli AA. Manual de condutas pronto-socorro – Clínica Oftalmológica. Hospital das Clínicas FMUSP. São Paulo; 2011.
2. Alencar VM. Fraturas orbitárias. In: Série Oftalmologia Brasileira. Órbita, sistema lacrimal e oculoplástica. Rio de Janeiro: Cultura Médica/Guanabara Koogan; 2013. p. 36-44.
3. Alvez MR, Nakashima Y, Tanaka T. Clínica oftalmológica – condutas práticas em oftalmologia. Hospital das Clínicas FMUSP. São Paulo: Guanabara Koogan; 2013.
4. Bowling B Kanski JJ. Oftalmologia clínica – uma abordagem sistêmica. 7. ed. São Paulo: Elsevier Campus; 2016.
5. Carricondo PC. Trauma ocular penetrante e CEIO. In: Manual de condutas pronto-socorro – Clínica Oftalmológica. Hospital das Clínicas FMUSP. São Paulo; 2011. p. 74-5.
6. Iracema R, Ramos P. Fechamento angular agudo primário. In: Manual de condutas pronto-socorro – Clínica Oftalmológica. Hospital das Clínicas FMUSP. São Paulo; 2011. p. 33-4.
7. Kanski JJ. Conjuntiva. Oftalmologia clínica – uma abordagem sistêmica. 7. ed. São Paulo: Elsevier Campus; 2016. p. 141-3.
8. Kanski JJ. Descolamento de retina. In: Oftalmologia clínica – uma abordagem sistêmica. 7. ed. São Paulo: Elsevier Campus; 2016. p. 681-713.
9. Peixoto MAL, Monteiro MLR. Neurites ópticas. In: Série Oftalmologia Brasileira. Neuroftalmologia. Rio de Janeiro: Cultura Médica/Guanabara Koogan; 2013. p. 43-66.
10. Scolari N, Heitz C. Protocolo de tratamento em fraturas orbitárias. Rfo Upf, 2012;17(3):365-9.
11. Wirbelauer C. Management of the red eye for the primary care physician. The American Journal of Medicine. 119(4):302-6.
12. Yamane R, Meirelles SHR. Glaucoma primário de ângulo fechado. In: Série Oftalmologia Brasileira. Glaucoma. Rio de Janeiro: Cultura Médica/Guanabara Koogan; 2013. p. 121-32.

107

Emergências otorrinolaringológicas

Luiz Ubirajara Sennes

Pontos importantes

- O número de pacientes com queixas otorrinolaringológicas em um serviço de emergência é relativamente alto, englobando todas as faixas etárias, desde recém-nascidos até adultos e idosos.
- É importante para o médico de emergências clínicas identificar, diagnosticar e iniciar o tratamento adequado dos pacientes, avaliando a necessidade ou não da presença do otorrinolaringologista.

INTRODUÇÃO

Como vimos, o número de pacientes com queixas otorrinolaringológicas em um serviço de emergência é relativamente alto, englobando todas as faixas etárias, desde recém-nascidos até adultos e idosos. Na emergência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, a otorrinolaringologia é responsável pelo atendimento de 10 a 14% dos pacientes, o que é um número bastante expressivo, considerando o volume total de pessoas que procuram o serviço de emergência.

É importante para o médico de emergências clínicas identificar o tratamento adequado do paciente, bem como diagnosticá-lo e iniciá-lo, avaliando a necessidade ou não da presença do otorrinolaringologista.

Neste capítulo, serão descritas resumidamente as principais situações otorrinolaringológicas que levam os pacientes a procurar o serviço de emergência, divididas de acordo com a região anatômica envolvida: laringe, boca, faringe, nariz e orelha.

OBSTRUÇÃO DA VIA AÉREA ALTA

Laringite inflamatória e infecciosa

Definição

A laringe inflamatória e infecciosa é definida como um processo inflamatório agudo da mucosa laríngea. Causa disfonia e pode causar também desconforto na deglutição. Raramente causa dispneia em adultos, mas, em crianças, por terem as estruturas supraglóticas exuberantes (Figura 1) e um diâmetro reduzido da subglote, pode causar dispneia importante, o que será abordado neste capítulo.



FIGURA 1 Laringoscopia mostrando que as estruturas supraglóticas da laringe da criança são proporcionalmente maiores que na laringe do adulto. A região mais estreita da laringe adulta é a glótica (cordas vocais), enquanto na criança é a subglote (região da cartilagem cricoide).

Etiologia

As laringites virais (parainfluenza, adenovírus e vírus sincicial respiratório) acometem principalmente a subglote e a traqueia, enquanto as bacterianas (*Haemophilus influenza* tipo B, *Streptococcus*

e *Staphylococcus*), a supraglote. O edema das cordas vocais (glote) ocorre na reação alérgica anafilática.

Quadro clínico

A laringotraqueíte viral (crupe) acomete principalmente crianças de seis meses a três anos, com um quadro insidioso de tosse em latido na evolução de um quadro gripal, com estridor inspiratório durante a noite. Pode evoluir para dispneia e necessitar intubação. A supraglotite ou epiglotite acomete crianças de dois a quatro anos, com início súbito, estridor, febre e queda do estado geral. Evolui rapidamente, levando a respiração oral, sialorreia e odinofagia importante. A dispneia pelo edema da epiglote é intensa, requerendo intubação precoce, mais frequentemente que na laringotraqueíte viral. Na reação anafilática, existem rouquidão e dispneia progressiva, associadas a manifestações alérgicas, como urticária e edema facial (principalmente em lábios e pálpebras).

Diagnóstico

Na laringotraqueíte existe edema das cordas vocais e subglote, que aparece como "sinal da torre de igreja" na radiografia cervical anteroposterior. Na epiglotite, a epiglote fica extremamente edemaciada, dificultando a visualização das cordas vocais (Figura 2) e aparecendo como "sinal do polegar" na radiologia de perfil. Em ambos os casos, o principal diagnóstico diferencial é o de corpo estranho na via aérea. Na reação anafilática, o diagnóstico é eminentemente clínico.

Tratamento

Internação e observação rigorosa do padrão respiratório são fundamentais, podendo ser necessária a intubação orotraqueal para garantir a via aérea. Corticosteroide oral ou endovenoso deve ser introduzido, assim como oxigenoterapia e inalação com soro fisiológico ou com adrenalina. Na epiglotite, antibióticos de amplo espectro, como a ceftriaxona (50 mg/kg/dia), devem ser prescritos. Na anafilaxia, devem ser administrados adrenalina, corticoterapia e anti-histamínico. A intubação orotraqueal pode ser muito difícil, sendo preferível cricotireoidostomia ou traqueostomia.

Paralisia de cordas vocais

Definição

É a imobilidade das cordas vocais de causa neurológica. As paralisias unilaterais raramente são casos de urgência, diferentemente das bilaterais, que causam dispneia e serão abordadas a seguir.



FIGURA 2 Laringoscopia mostrando epiglotite aguda em criança de três anos.

Etiologia

Trauma cirúrgico (tireoidectomias) ou cervical é a principal causa de lesão do nervo laríngeo recorrente bilateral. Acidente vascular do tronco cerebral e neurites idiopática, viral e por compressão tumoral geralmente causam lesão unilateral do nervo. Por outro lado, a *miastenia gravis* pode simular um quadro de paralisia bilateral.

Quadro clínico

A rouquidão é mais frequente nas paralisias unilaterais, enquanto estridor inspiratório e dispneia são sintomas das paralisias bilaterais em adução. O paciente pode ter paralisia bilateral há vários anos com dispneia somente ao esforço, piorando com um quadro inflamatório de vias aéreas ou com alguma descompensação cardiopulmonar.

Diagnóstico

Na laringoscopia, observa-se a paralisia bilateral das cordas vocais, com fenda glótica reduzida (Figura 3). É um exame fundamental para afastar outras causas (inflamatórias, tumorais ou corpo estranho) que justifiquem o quadro. Tomografia (TC) de crânio, cervical e torácica pode ser realizada para afastar alguma lesão que possa estar comprometendo os nervos vagos e laríngeos em todo o seu trajeto.

Tratamento

A cricotireoidostomia e a traqueostomia devem ser sempre consideradas no tratamento da paralisia bilateral de cordas vocais que estejam causando



FIGURA 3 Paralisia bilateral de cordas vocais com fenda glótica estreita na inspiração, porque as cordas vocais ficam em posição de adução.

dispneia. Se houver um fator de descompensação, sua correção enquanto se mantêm medidas de suporte (corticosteroide, oxigenioterapia etc.) pode restabelecer o padrão basal do paciente e evitar a traqueostomia. O tratamento definitivo através de cirurgia endoscópica da laringe (cordotomia posterior e aritenoidectomia parcial) deve ser programado eletivamente.

Trauma laríngeo

Definição

Traumatismo externo da laringe não é uma situação comum, pois esta é uma região relativamente protegida pela face e pelo tórax. Ademais, a maleabilidade e a mobilidade de suas estruturas são fatores protetores. Porém, a compressão da laringe sobre a coluna vertebral pode causar fratura das cartilagens laríngeas, especialmente a cricoide, que é um anel completo. Podem existir lesões vascular e da coluna cervical associadas.

Etiologia

A etiologia do trauma laríngeo está relacionada a acidentes de bicicleta, motocicleta e automóvel e também a estrangulamentos, traumas penetrantes e ferimentos por arma de fogo.

Quadro clínico

O quadro clínico é composto de disfonia, tosse, odinofagia, dispneia e hemoptise. Ao exame físico, há hiperemia e equimose na região anterior do pescoço, podendo ser acompanhadas de crepitação (enfisema de subcutâneo) e de assimetria das cartilagens laríngeas.

Diagnóstico

Na laringoscopia, devem-se avaliar integridade da mucosa endolaríngea, simetria e mobilidade das aritenoides e cordas vocais e permeabilidade da via aérea. No exame radiológico (TC do pescoço), por sua vez, é necessário avaliar integridade do arcabouço laríngeo e pesquisar lesões vasculares, digestivas ou da coluna cervical associadas.

Tratamento

Pacientes sem estridor, sem dispneia, com arcabouço laríngeo preservado e com lesões mucosas pequenas podem ser tratados com corticosteroides para redução do edema e com antibióticos de amplo espectro a fim de evitar infecções secundárias.

Traqueostomia de urgência deve ser realizada quando houver dificuldade ventilatória. A cricotireoidostomia pode ser difícil se existir fratura da cricoide. Após controle da via aérea, devem ser realizados o alinhamento e a estabilização das cartilagens e a sutura da mucosa lacerada, de modo a evitar cicatrização por segunda intenção e estenose.

Tumores e corpo estranho

Definição

É a obstrução da via aérea por objetos estranhos ou por massa tumoral.

Etiologia

Os tumores laríngeos mais frequentes na infância são os cistos, a laringocele e o papiloma, enquanto na fase adulta o carcinoma espinocelular (CEC) é o mais comum, principalmente relacionado ao tabagismo e ao etilismo. Os corpos estranhos são variados: balas, sementes, moedas e peças plásticas na infância, e espinha de peixe e osso de frango na fase adulta.

Quadro clínico

Nas tumorações, o principal sintoma é uma rouquidão de piora progressiva, que passa a dar estridor inspiratório e dispneia. Os cistos podem levar à obstrução aguda no caso de infecção, com aumento abrupto de volume. No corpo estranho, existe história sugestiva de sufocamento, estridor e dispneia súbita.

Diagnóstico

A avalição endoscópica é importante tanto para os casos tumorais como para a identificação dos corpos estranhos. Raio X simples e tomografia cervical também auxiliam no estadiamento tumoral e na localização dos corpos estranhos.

Tratamento

No que diz respeito ao corpo estranho, o tratamento consiste em sua remoção por endoscopia, além das medidas de suporte, com oxigenoterapia e corticoide. O mesmo ocorre com as massas tumorais, porém esses casos envolvem uma cirurgia mais elaborada, sob anestesia geral. Desse modo, se houver dificuldade para garantir a via aérea por intubação orotraqueal, deve-se considerar a cricotireoidostomia ou a traqueostomia, até que seja tomada uma medida específica (laringectomias, radioterapia e quimioterapia).

BOCA E FARINGE

Faringoamigdalites e abscessos periamigdalianos

Definição

A faringotonsilite é o processo inflamatório da mucosa faríngea e do tecido linfoide da faringe (tonsilas faríngeas, palatinas e linguais e granulações linfoides da faringe).

Etiologia

Os quadros virais (adenovírus, rinovírus, coronavírus, influenza, parainfluenza e vírus sincicial respiratório) são mais frequentes; porém, os bacterianos causam maiores complicações. O *S. pyogenes* (estreptococo beta-hemolítico do grupo A – SGA) é o agente causal em 20% dos casos agudos em crianças e adolescentes, podendo gerar complicações como febre reumática, glomerulonefrite e escarlatina, além das supurativas.

Quadro clínico

Os quadros virais são mais insidiosos e autolimitados. Os bacterianos são de início súbito e incluem dor de garganta, febre acima de 38,5°C e voz abafada. A odinofagia pode ser intensa, inclusive com irradiação para orelha (otalgia). Existem hiperemia e hipertrofia de tonsilas, geralmente com exsudato purulento. Petéquias em palato e linfoadenomegalia júgulo-digástrica dolorosas são frequentes. O principal sintoma que sugere uma complicação supurativa (flegmão ou abscesso periamigdaliano) é a presença de trismo, devido ao acometimento inflamatório da musculatura mastigatória. O exame da orofaringe é dificultoso pelo trismo e edema dos tecidos, observando-se abaulamento e deslocamento medial do pilar amigdaliano do lado acometido (Figura 4).

Diagnóstico

Na presença de abaulamento do pilar amigdaliano e de trismo, é necessário afastar a presença de abscesso. A TC é o melhor método, mas nem sempre está disponível (Figura 4). A ultrassonografia cervical é pouco específica, e a intraoral é muito desconfortável nessa situação. Na ausência desses métodos, a punção diagnóstica pode ser realizada.

Tratamento

Se houver somente celulite (flegmão) periamigdaliana, o tratamento é a antibioticoterapia (amoxicilina com clavulanato, cefalosporinas, macrolídeos ou clindamicina) associada a analgesia e anti-inflamatório hormonal. Se houver abscesso, este deve ser puncionado e drenado cirurgicamente, com coleta da secreção para cultura. Esse procedimento pode ser realizado no próprio pronto-socorro, não necessitando deslocamento para centro cirúrgico. Internação hospitalar pode ser necessária para hidratação e antibioticoterapia. O abscesso periamigdaliano pode atravessar o músculo constritor da faringe e atingir o espaço parafaríngeo, progredindo para outros espaços profundos do pescoço e necessitando, assim, uma drenagem mais ampla (Figura 5).

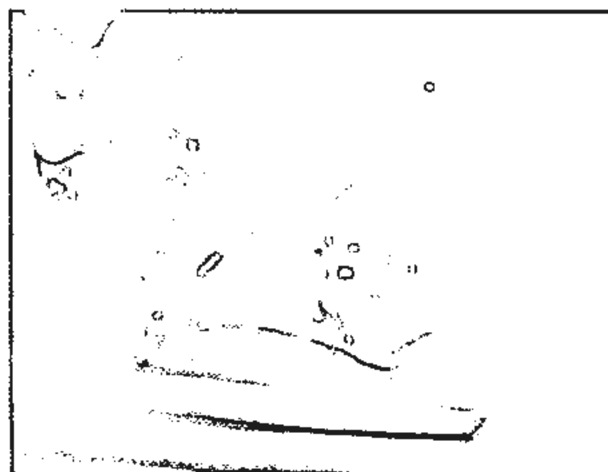


FIGURA 4 Abaulamento e deslocamento medial do pilar amigdaliano direito sugerindo presença de abscesso periamigdaliano.



FIGURA 5 Tomografia mostrando abscesso periamigdaliano direito com extensão para espaço parafaríngeo e submandibular direito.

Sialoadenites e complicações

Definição

São a inflamação das glândulas salivares maiores – parótida, submandibular ou sublingual.

Etiologia

As infecções virais são autolimitadas. As bacterianas (*S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. viridans*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e anaeróbios como o *Peptoestreptococcus*) são geralmente por contaminação retrógrada em diabéticos e pacientes com restrição hídrica, como renais crônicos e cardiopatas, ou com estase salivar, como na sialolitíase.

Quadro clínico

A caxumba é a doença viral mais comum das glândulas salivares. Existe dor e aumento da região parotídea uni ou bilateral (75% dos casos), com deslocamento do pavilhão auricular e apagamento do ângulo da mandíbula. Pode ocorrer trismo por inflamação da musculatura mastigatória. Geralmente tem quadro gripal associado e é autolimitada. No quadro bacteriano, as manifestações locais são mais intensas, podendo existir hiperemia e flutuação, se houver formação de abscesso. Pode ainda existir saída de secreção purulenta pelo orifício do ducto.

Diagnóstico

Em quadros virais, deve-se optar por sorologias. Na suspeita de casos supurativos, a ultrassonografia ou a TC devem ser realizadas, de modo a afastar ou localizar um possível abscesso e possíveis causas de obstrução dos ductos (p. ex., cálculo).

Tratamento

Nos casos bacterianos, devem-se realizar hidratação e antibioticoterapia (cefalexina, clindamicina ou oxacilina). Se houver abscesso, este deve ser puncionado ou drenado. A drenagem de abscesso na glândula salivar pode trazer complicações, especialmente na parótida, como lesão do nervo facial e possibilidade de fístula salivar para pele, podendo-se optar por punções repetidas em alguns casos. Na presença de sialolitíase, a remoção do cálculo ou da própria glândula deve ser planejada.

Abscessos cervicais profundos e complicações

Definição

São coleções purulentas que se alojam em espaços delimitados pelas fáscias dos inúmeros músculos do pescoço (Figura 6). Causam significativas morbidade e mortalidade.

Etiologia

Nas crianças, linfadenites supuradas decorrentes de infecções de vias aéreas superiores (IVAS) são as etiologias mais comuns, além da infecção de cistos cervicais congênitos. Nos adultos, são mais comuns as infecções odontogênicas, sialoadenites, tumores e corpos estranhos (ossos de frango, espinhas de peixe etc.). Os abscessos favorecem uma flora polimicrobiana. Os aeróbios mais frequentes são *S. pyogenes* (beta-hemolítico), *S. viridans* (alfa-hemolítico), *S. milleri*, *S. aureus* e *H. influenzae*. Entre os anaeróbios, destacam-se *Bacteroides*, *Prevotella* e *Peptoestreptococcus*.

Quadro clínico

O paciente apresenta toxemia, febre alta, dor, abaulamento cervical, restrição da mobilidade do pescoço e trismo (dependendo da localização da infecção). Eritema, calor e flutuação da pele não ocorrem precocemente, pois a infecção é profunda, abaixo do músculo platisma. O processo infeccioso contido por essa estrutura pode levar a edema, compressão e desvio das vias aéreas superiores, causan-

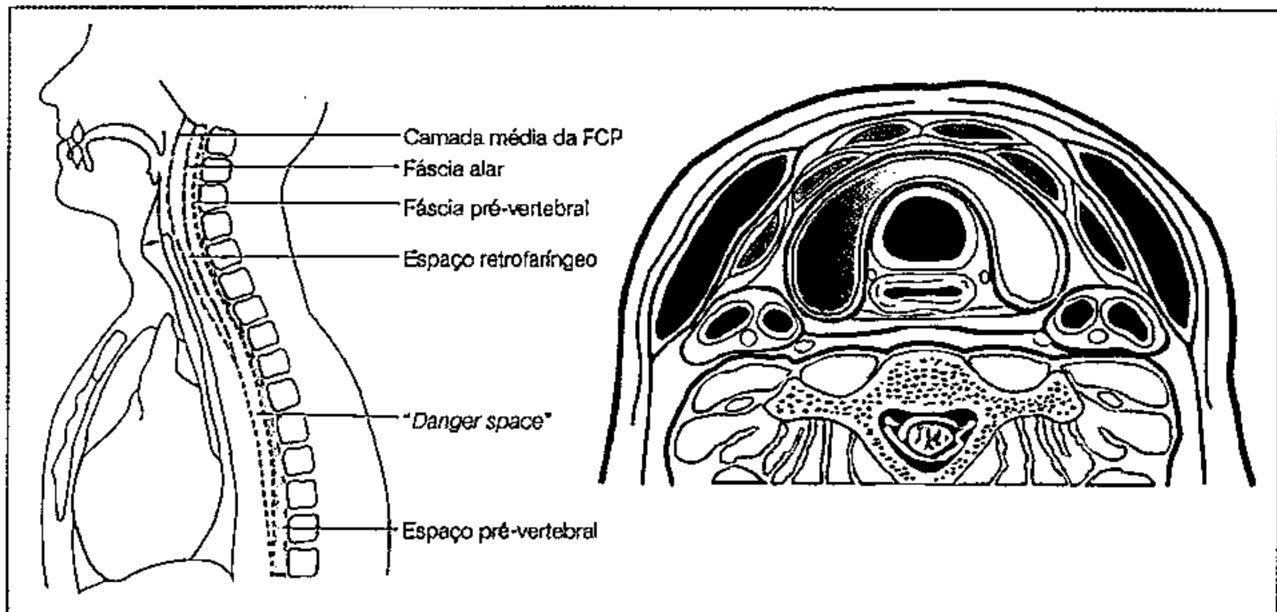


FIGURA 6 Coleções purulentas que se alojam em espaços delimitados pelas fáscias dos inúmeros músculos do pescoço.

do dispneia. Também pode existir progressão inferior para o mediastino pelos espaços carotídeo, retrofaríngeo e pré-vertebral, levando à mediastinite. Dessa forma, os abscessos cervicais são quadros graves, com grande morbimortalidade; por isso, quase sempre necessitam internação hospitalar.

Diagnóstico

O exame físico e endoscópico permite avaliar o comprometimento da via aérea e auxilia na identificação do foco de origem (faringoamigdalite, infecção dentária etc.). É importante diferenciar o abscesso cervical profundo de linfadenite supurativa ou de um cisto cervical congênito infectado (cisto branquial ou tireoglosso). O ultrassom, mas principalmente a TC com contraste do pescoço, mostra se existe abscesso, assim como sua localização e extensão (Figura 7).

Tratamento

O primeiro passo é a garantia da permeabilidade da via aérea. Deve-se então administrar corticosteroides (hidrocortisona EV) e antibiótico de amplo espectro (p. ex., associação de clindamicina e ceftriaxona). Se houver abscesso, deve ser realizada a drenagem cirúrgica por uma via que permita a drenagem de todas as coleções; pode ser transoral ou por acesso externo. Caso exista necrose tecidual (fasceíte necrotizante), deve ser realizado debridamento extenso e seriado (Figura 8). O procedimento cirúrgico não é simples, pois se trata de pacientes de intubação difícil, com dificuldade de abrir a boca e de estender o pescoço, além do edema e abaulamento das estruturas da via aérea. Na dúvida, deve-se realizar cricotireoidostomia ou traqueostomia sob anestesia local.

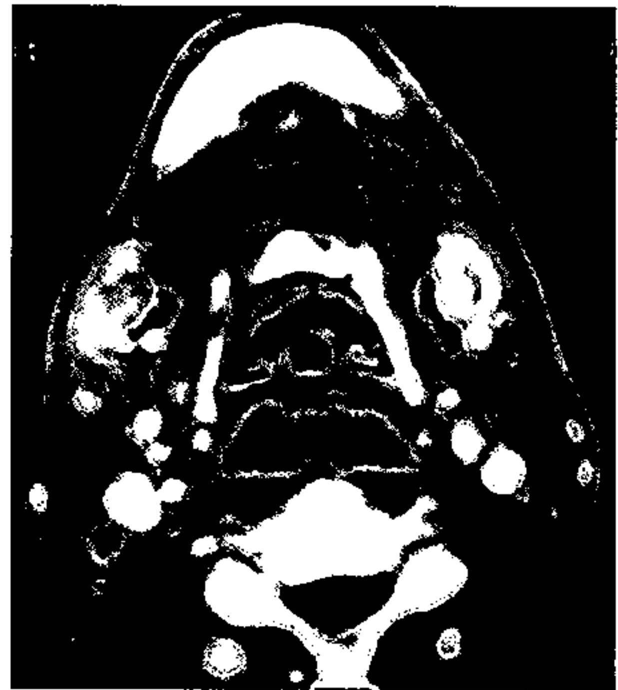


FIGURA 7 Tomografia mostrando abscesso retrofaríngeo.

NASOSSINUSAIS

Epístaxe

Definição

É o sangramento pela cavidade nasal. É mais frequente em crianças menores de 10 anos e em adultos entre 45 e 65 anos.

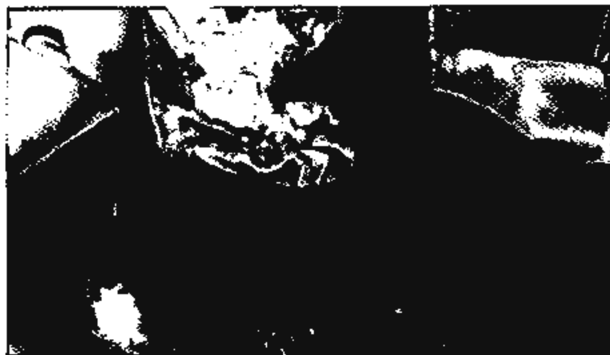


FIGURA 8 Fasceíte necrotizante com hiperemia e áreas de necrose da pele do pescoço.

Etiologia

O nariz é bastante vascularizado, nutrido por ramos da artéria carótida externa (artérias esfenopalatina, palatina e labial) e interna (artérias etmoidais anterior e posterior). Traumas, rinossinusites, tumores, malformações vasculares, hipertensão arterial sistêmica, discrasias sanguíneas, uso de anticoagulantes e antiagregantes plaquetários são fatores que predispõem a epistaxe.

Quadro clínico

A epistaxe da região anterior do septo nasal (plexo de Kiesselbach) representa 90 a 95% dos casos. É mais comum em crianças e adultos jovens, sendo um sangramento pequeno a moderado e, na maioria das vezes, autolimitado. Os sangramentos posteriores (ramos da artéria esfenopalatina) são menos frequentes, mas mais graves. Quando associados a tumor, geralmente existe história de obstrução nasal e secreção nasal concomitante.

Diagnóstico

Devemos tentar identificar o local e a causa do sangramento no exame físico, que se dá por rinoscopia anterior ou por endoscopia nasal. A TC dos seios da face é o método de escolha para diagnóstico diferencial (rinossinusite, fraturas e tumores).

Tratamento

É imprescindível a manutenção da via aérea e da estabilidade hemodinâmica (ATLS), uma vez que a epistaxe pode representar risco à vida. Controle de alterações sistêmicas, como hipertensão arterial, suspensão de antiagregantes plaquetários e correções de distúrbios de coagulação deve ser realizado.

Para sangramento anterior, a compressão digital da narina ou o uso de pequeno tampão de algodão ou gaze podem controlar o sangramento. Se visualizado o local de sangramento, pode ser realizada cauterização química, com ácido tricloroacético ou nitrato de prata, ou elétrica. Em casos de sangramentos difusos e falha da cauterização ou do tamponamento, está indicado o tamponamento nasal mais profundo. Pode ser utilizado um dedo de luva preenchido por gaze, que deve ser lubrificado e introduzido na fossa nasal, sempre fixado externamente para não progredir posteriormente com risco de obstrução da via aérea (Figura 9). Outra opção de tamponamento é o uso de gaze vaselinada, rayon e esponja absorvível (Gelfoam®), além de produtos comerciais (Rapid-Rhino®, Merocel®, entre outros).

Caso persista com sangramento posterior para faringe, deve ser realizado o tamponamento anteroposterior, incluindo a transição da região posterior da fossa nasal para nasofaringe. Consiste na colocação de um tampão de gaze na nasofaringe introduzido através da orofaringe e tracionado anteriormente por um fio através da fossa nasal, associado ao tamponamento anterior da fossa nasal. O tamponamento da nasofaringe também pode ser obtido pela insuflação do balão de uma sonda de Foley introduzida pela fossa nasal (Figura 10). Também existem produtos comerciais para esse fim (Rapid-Rhino®). Nessas condições, o paciente deve permanecer internado, em decúbito elevado e com controle de todas as alterações sistêmicas.

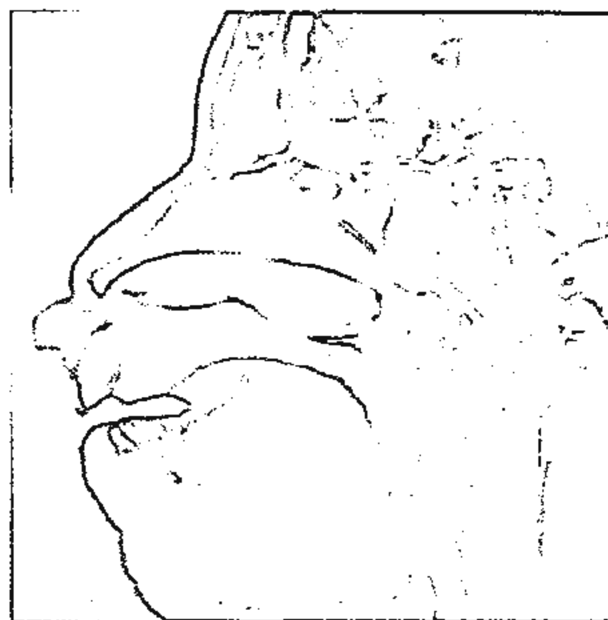


FIGURA 9 Posicionamento de tampão nasal anterior com dedo de luva em peça anatômica.

Caso não exista controle do sangramento ou este persista após remoção do tamponamento, pode ser realizada cirurgia com cauterização ou ligadura das artérias envolvidas (artérias esfenopalatina, palatina e/ou etmoidais anterior e posterior). Embolização endoarterial via radiologia intervencionista pode ser uma alternativa nos casos mais complexos ou associados a condições em que não se possa realizar tamponamento, como naqueles em que há fraturas ou cirurgias da base do crânio e fístulas liquóricas, por exemplo.

Fraturas faciais

Epidemiologia

O trauma de face atinge principalmente adultos jovens do sexo masculino, sendo a fratura nasal a mais comum (35% das fraturas faciais), seguida de fratura de mandíbula e de zigoma.

Etiologia

As principais causas de trauma de face são acidente automobilístico e esportivo, agressões e quedas (que têm maior incidência em idosos).

Diagnóstico

É baseado no relato sobre o trauma (agente, ângulo e energia do impacto) associado ao exame físico (ferimento, dor, assimetrias e instabilidade; sangramento, hematoma ou sinais de fístula liquórica, entre outros). Também é preciso atentar a parestesias e paresias, hipoacusia, diplopia, enoftalmia e alterações visuais. Fístula liquórica deve ser pesquisada, mas geralmente existe sangue junto com o liquor extravasado. Se houver formação de uma mancha com duplo halo (anel externo representa o liquor, e o interno, o sangue), o teste é sugestivo de fístula. A TC da face é o exame de escolha para identificar as fraturas e complicações, como pneumoencéfalo e fratura da base de crânio.



FIGURA 10 Posicionamento de tampão nasal anteroposterior com sonda de Foley e dedo de luva em peça anatômica.

Tratamento

Inicialmente, deve-se seguir o protocolo do ATLS. As principais complicações são sangramento e obstrução da via aérea por hematomas, principalmente em fraturas mandibulares. As fraturas podem ser tratadas de forma conservadora quando não existir desvio. Obstrução nasal pode sugerir hematoma intrasseptal, que deve ser drenado. Diplopia e enoftalmo sugerem fratura da cavidade orbitária. Fraturas com desvio e/ou instabilidade ou outras complicações têm indicação de redução cirúrgica. As fraturas maxilares podem ser classificadas em LeFort I (transmaxilar no nível do orifício piriforme), LeFort II (dissociação da parte central da face do complexo orbitozigomático) e LeFort III (disjunção craniofacial) e necessitam avaliação e abordagem cirúrgica específica em cada caso. Também podem existir fratura da parede posterior do seio frontal e da região naso-etmoido-orbitária.

A presença de fístula liquórica sugere fratura da base do crânio e requer tratamento específico pelo risco de meningite e pneumoencéfalo; deve ser evitado o uso de máscaras nasais para ventilação positiva. A maioria das fístulas traumáticas fecha espontaneamente em 7 a 10 dias, mas pode requerer tratamento cirúrgico. Repouso no leito em decúbito elevado, uso de antitussígenos e laxantes favorecem sua cicatrização.

Complicações das rinossinusites

Definição

A rinossinusite é a inflamação da mucosa nasossinusal, que pode levar a complicações supurativas e tromboembólicas na cavidade orbitária e intracraniana.

Etiologia

A etiologia se dá a partir de agentes infecciosos bacterianos (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *M. catarrhalis*) ou fúngicos (*Aspergillus*, mucor, entre outros) quando existe invasão da mucosa.

Quadro clínico

O quadro de rinossinusite caracteriza-se por congestão e secreção nasal anterior ou posterior, dor ou pressão facial. Quando existe complicação orbitária (celulite ou abscesso periorbitário, abscesso orbitário ou trombose de seio cavernoso), ocorre hiperemia e edema palpebral, proptose, quemose, restrição da abertura e motricidade ocular, além de diminuição da acuidade visual (Figura 11). Já nas complicações intracranianas (meningite e abscesso subdural ou cerebral), existe rebaixamento de nível de consciência, alterações do exame neurológico e sinais meníngeos.

Diagnóstico

O diagnóstico da rinossinusite é clínico e a nasofibroscopia pode identificar a drenagem da secreção mucopurulenta. A tomografia dos seios da face fica reservada para os casos de pacientes graves e imunodeprimidos, falhas terapêuticas e suspeita de complicações. Nessa condição, deve ser solicitada TC com contraste de seios paranasais, órbita e crânio. A ressonância magnética pode complementar o diagnóstico.

Tratamento

O tratamento da rinossinusite é clínico (antibiótico, corticoide e lavagem nasal com solução salina), ficando a cirurgia reservada para sinusites de repetição e crônica. Porém, quando existe complicação local, orbitária ou intracraniana, deve-se considerar a drenagem cirúrgica do foco sinusal associado aos outros focos supurativos, como orbitário ou intracraniano, em discussão com oftalmologista e neurocirurgião. Os pacientes devem ser tratados em regime de internação, com antibiótico endovenoso de amplo espectro (p. ex., associação de clindamicina e ceftriaxona). No entanto, quando existe infecção intracraniana, deve ser discutida a adequada distribuição meníngea e encefálica do antibiótico, assim como a cobertura para *S. aureus*.



FIGURA 11 Edema e hiperemia palpebral à esquerda por celulite periorbitária e por complicação de rinossinusite aguda.

OTOLOGIA

Complicações das otites

Definição

São complicações supurativas, tromboembólicas ou nervosas das infecções da orelha externa (pavilhão auricular e conduto auditivo externo) ou da orelha média (cavidade timpânica), que atingem outras regiões do osso temporal (mastoide, ápice petroso, labirinto), o pescoço (fossa infratemporal) ou a cavidade intracraniana (Figura 12).

Etiologia

É importante salientar que os agentes bacterianos (*P. aeruginosa, S. epidermidis, S. aureus, Enterococcus* sp., *Bacteroides, Peptococcus* e *Proteus* sp.) e fúngicos (*Aspergillus* sp. e *Candida* sp.) das otites externas são diferentes dos agentes das otites médias (*S. pneumoniae, H. influenzae e M. catarrhalis, eventualmente S. aureus e outros* Gram-negativos). As complicações ocorrem principalmente em pacientes imunocomprometidos e diabéticos descompensados.

Quadro clínico

As complicações das otites externas se manifestam como celulite facial ou como infecção dos espaços profundos do pescoço e do osso temporal (otite externa maligna). Nesses casos, existe dor intensa irradiada para região temporal e mandibular, associada a secreção e/ou tecido de granulação no conduto auditivo externo. Pode ocorrer osteíte do osso temporal e comprometimento da fossa infratemporal, com paralisia do nervo facial (VII par) e dos nervos do forame jugular (IX, X e XI).

As complicações das otites médias ocorrem pela progressão da infecção da cavidade timpânica para a mastoide (otomastoidite), podendo causar hiperemia e/ou abaulamento retroauricular por celulite ou abscesso (Figura 13); para a orelha interna (labirintite infecciosa), podendo causar surdez e tonturas; ou para o ápice petroso do osso temporal (petrosite), podendo dar paralisia do nervo abducente (VI par). Nessa condição, existe

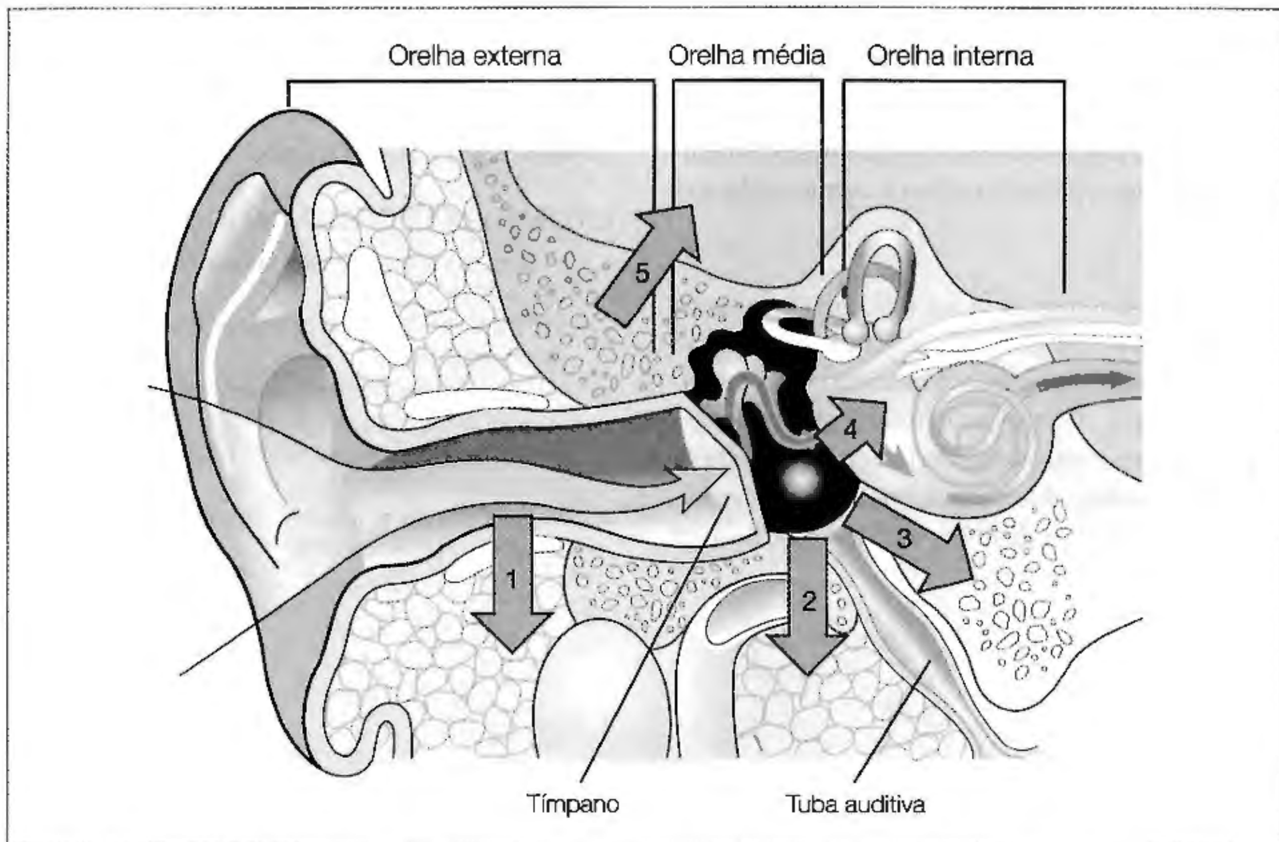


FIGURA 12 Vias de disseminação das otites para o pescoço (1 e 2), ápice petroso (3), labirinto (4) e cavidade craniana (5).

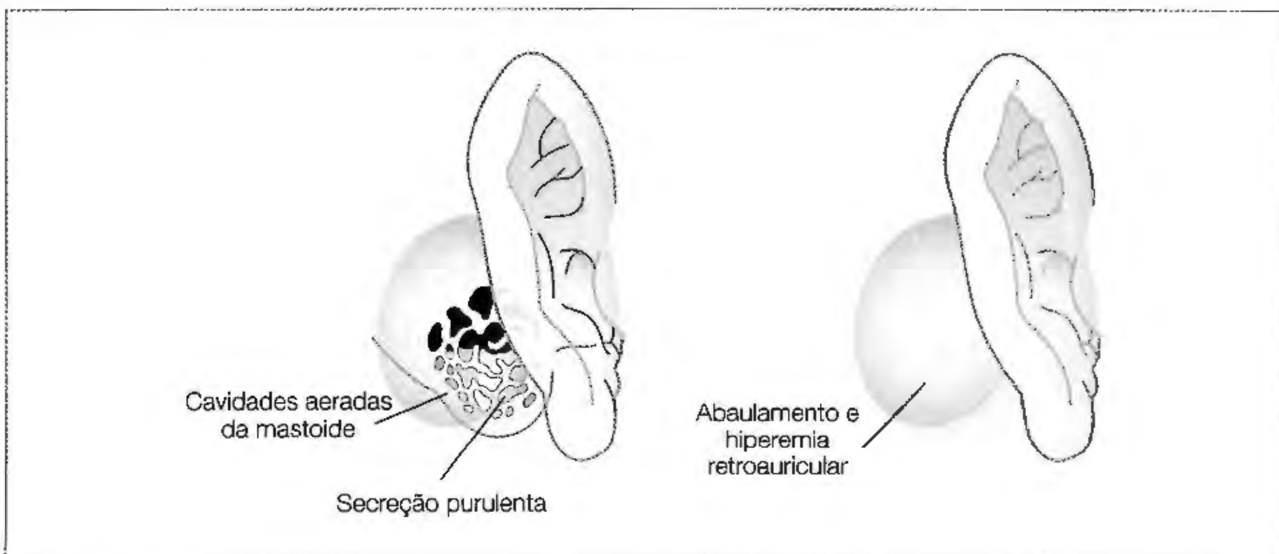


FIGURA 13 Otomastoidite aguda por disseminação da otite média aguda para as cavidades de mastoide, com hiperemia e abaulamento retroauricular.

osteíte do osso temporal, podendo dar paralisia de nervos cranianos (VII, IX, X e XI), além de meningite (rigidez de nuca), tromboflebite do seio sigmoide e abscesso intracraniano, com sinais de hipertensão intracraniana e rebaixamento do nível de consciência.

Diagnóstico

Na suspeita de complicações das otites, deve ser realizado exame de imagem (TC e/ou ressonância magnética) a fim de pesquisar acometimento do osso temporal, tecidos da fossa infratemporal e cavidade intracraniana. A cintilografia com tecnécio 99 m pode

auxiliar no diagnóstico precoce de osteomielite. Na suspeita de meningite, a punção liquórica pode ser indicada. A cultura da secreção do conduto auditivo ou da orelha média através de paracentese da membrana timpânica pode identificar o agente etiológico.

Tratamento

Antibiótico sistêmico deve ser introduzido de acordo com a flora do foco inicial – otite externa ou média. Se houver abscesso, é necessária sua drenagem cirúrgica. A cirurgia do osso temporal (mastoidectomia ou petrosectomia) pode ser necessária se houver osteomielite ou trombose do seio sigmoide. Debridamento deve ser realizado se houver necrose tecidual. É fundamental o controle das condições sistêmicas que prejudicam a imunidade do paciente, como diabetes e uso de drogas imunossupressoras, por exemplo.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Hosmer K. Ear emergencies in Tintinalli Emergency Medicine 2016.
2. McGinnis HD. Nose and sinuses in Tintinalli Emergency Medicine 2016.
3. CJ Limb. Acute otitis media in www.uptodate.com 2018 acesso 15/09/2018
4. Bruch JM. Hoarsness in adults in www.uptodate.com 2018 acesso 15/09/2018
5. Melio FR. Upper respiratory tract infections in Rosen's Emergency Medicine 2018.

Seção XIV

Causas externas

108

Manejo inicial das intoxicações exógenas

José Victor Gomes Costa
Caio Godoy Rodrigues
Diego Amoroso
Lucas Oliveira Marino

Pontos importantes

- As intoxicações exógenas são causas comuns de procura por atendimento no departamento de emergência (DE), com graus variados de gravidade.
- As exposições podem ocorrer por diversas vias, como oral, cutânea, inalatória, intravenosa e por exposição de mucosa.
- O manejo inicial inclui avaliação e estabilização dos sinais vitais, formulação da hipótese diagnóstica da síndrome tóxica correspondente e tratamento adequado.
- O *screening* toxicológico urinário possui diversas limitações e deve ser solicitado de maneira criteriosa.
- As medidas de descontaminação são essenciais na redução da exposição do paciente aos tóxicos. A descontaminação gástrica tem indicação se realizada de modo precoce, devendo-se sempre ponderar risco × benefício, devido a seus potenciais efeitos adversos.
- Hemodiálise e hemoperfusão são medidas de eliminação de tóxicos que não contam com antídoto e/ou possuem depuração corpórea lenta.

INTRODUÇÃO

Intoxicações exógenas representam um diagnóstico comum nos departamentos de emergência (DE), com estimativas da Food and Drug Administration (FDA) de 2 milhões de pacientes anualmente expostos a alguma substância. A gravidade de cada caso varia de acordo com a exposição: tipo de contato, duração, dose/quantidade e letalidade da substância. Nos Estados Unidos, observa-se uma crescente intoxicação por opioides, por conta do envelhecimento da população (marcadamente os *baby-boomers*) e maior prescrição dessas medicações, com o aumento do número de visitas ao DE por, além de intoxicações, também abstinências e adição. Essa situação tornou-se tão comum que a American Heart Association (AHA), responsável pela formulação de protocolos de reanimação cardiopulmonar, indica a administração de antídoto de opioides em casos com mínima suspeita de uso dessas substâncias.

Todos os pacientes com intoxicação exógena suspeita ou confirmada devem ser tratados como potencialmente graves, mesmo os que se apresentem oligossintomáticos na avaliação inicial, pois deterioração clínica posterior pode ocorrer.

As exposições acontecem por diversas vias, como oral, cutânea, inalatória, intravenosa e por exposição de mucosas. A população pediátrica representa um grupo de particular risco para intoxicações, o que torna importantes campanhas de conscientização de pais a fim de assegurar que venenos ou outras substâncias danosas sejam guardadas em recipientes adequados, fora do alcance de crianças, assim como o ensino sobre o perigo da ingestão de substâncias desconhecidas. Em nível populacional, campanhas de conscientização da população e disseminação do conhecimento e acesso a centros especializados (Ceatox) podem contribuir para reduzir a morbimortalidade associada a esses casos.

AVALIAÇÃO DOS PACIENTES

Pacientes admitidos no DE com suspeita de intoxicação exógena devem ser prontamente conduzidos à sala de emergência. O manejo inicial inclui avaliação e estabilização dos sinais vitais, formulação da hipótese diagnóstica da síndrome tóxica correspondente e tratamento adequado.

A estabilização inicial deve seguir a ordem ABCDE para avaliação de pacientes graves. Avaliação da via aérea, sua perviedade, capacidade de manipulação de secreções e proteção de vias aéreas têm prioridade, pois levam o paciente rapidamente a óbito. Pode ser necessário instituir via aérea artificial definitiva (intubação orotraqueal) em pacientes com redução do volume minuto, por bradipneia, por exemplo, com ventilação inadequada e subsequente insuficiência respiratória tipo II (ver Capítulo "Insuficiência respiratória aguda"). Alguns pacientes em estados menos graves podem necessitar apenas de suporte de oxigênio via não invasiva, como o cateter nasal.

Avaliação da circulação nos remete à avaliação do *status* hemodinâmico. Dependendo da síndrome tóxica, os pacientes podem apresentar-se em extremos, desde hipertensos até hipotensos. Importante lembrar que, habitualmente, mesmo os pacientes hipotensos não possuem uma hipovolemia verdadeira (como politraumatizados) e, portanto, a hipotensão deve ser tratada a princípio com fluidos cristaloides na dose de 10-20 mL/kg, com cuidado para não ocasionar sobrecarga hídrica. Pacientes que continuem hipotensos mesmo após a ressuscitação volêmica inicial são candidatos à administração precoce de drogas vasoativas (vasoconstritores com ou sem inotrópicos associados, a depender do quadro clínico de depressão da função miocárdica ou choque circulatório) ou de antídoto específico se identificado o agente causal.

A avaliação do nível de consciência e a exposição completa do paciente também nos permitem classificá-lo de acordo com uma das principais síndromes tóxicas, além de pressupor o mecanismo de exposição (p. ex.: presença de marcas de perfuração em fossa cubital suscita a suspeita de contaminação intravenosa; lesões de pele podem denotar exposição cutânea; narinas chamuscadas nos remetem à intoxicação por CO em pacientes com lesão por inalação). Importante ressaltar que a avaliação pupilar e a cutânea são fundamentais nesses pacientes.

TABELA 1 Avaliação clínica conforme sistemas

Sistema	Avaliação
Estado geral	1. Temperatura: hipertermia ou hipotermia 2. Odores característicos: p. ex., intoxicação alcoólica, intoxicação por organofosforados (cheiro de alho) 3. Estigmas clínicos de trauma
Sistema nervoso central	1. Rebaixamento do nível de consciência 2. Avaliação pupilar: midríase? Miose? 3. Fasciculações, movimentos anormais 4. Convulsões, síncope
Cardiovascular	1. Avaliação da pressão arterial 2. Avaliação da frequência cardíaca 3. Ausculta: sopro novo ou presumivelmente novo?
Respiratório	1. Avaliação das narinas: p. ex., lesão por inalação, cocaína 2. Saturação de O_2: necessidade de oxigênio suplementar 3. Frequência respiratória 4. Ausculta pulmonar: presença de roncos, crepitações
Gastrointestinal	1. Avaliação da cavidade oral: presença ainda de substância exógena? Lesão na cavidade oral (por ingestão de substâncias fortemente ácidas ou básicas) 2. Avaliação da salivação: cavidade oral seca ou sialorreia 3. Aumento ou redução dos ruídos hidroaéreos 4. Avaliação de bexigoma
Cutâneo	1. Presença ou não de sudorese: pele úmida e quente × pele seca e quente 2. Presença de equimoses, escoriações, pontos de punção venosa prévia: atentar para sinais de trauma 3. Avaliação de cianose

A avaliação e a estabilização devem ocorrer de modo concomitante. Conforme descrito nos capítulos posteriores, a depender das possibilidades de exposição (p. ex.: acidente industrial, incêndios com materiais plásticos), a equipe de saúde deve atender o paciente com paramentação completa, o que inclui uso de luvas, avental descartável e máscara para gotículas, visto que algumas substâncias podem ser transmitidas por via cutânea (p. ex.: cianeto) ou inalatória, colocando a equipe de saúde em risco durante o atendimento.

Se possível, a história clínica deve ser colhida de maneira objetiva, tentando estabelecer alguns pontos para corroborar a formulação da hipótese diagnóstica:

1. Substância ingerida ou exposta.
2. Dose.
3. Duração da exposição.
4. Tempo entre a exposição e o atendimento médico hospitalar.

A coleta dessas informações pode se mostrar difícil e frustrante para o médico, pois muitas vezes os pacientes estarão sob efeito da síndrome tóxica com alteração do nível de consciência. Pacientes acordados e orientados podem, ainda assim, recusar-se a prover informações fidedignas, muitas vezes por medo de represálias (se há uso de substâncias ilícitas como cocaína) ou por distúrbios psiquiátricos, como casos de depressão grave e tentativa de suicídio. Nesses casos, a coleta de informações de maneira colateral ganha grande importância. Deve-se indagar o serviço de atendimento pré-hospitalar (se paciente trazido ao hospital via SAMU) ou os familiares sobre as condições em que o paciente foi encontrado, se com frascos ou cartelas vazias próximas, por exemplo, comorbidades e medicações em uso, medicações ou substâncias nocivas às quais o paciente poderia ter acesso, sinais clínicos prévios de depressão grave ou tentativas prévias de suicídio.

De acordo com os achados de exame físico, como descrito, os pacientes devem ser classificados em grupos de síndromes tóxicas, que, a despeito de não apontarem o agente etiológico, associam os achados clínicos a determinada classe farmacológica de substâncias e permitem tomadas de novas condutas, como prescrição de antídotos específicos, se cabível (mais informações nos capítulos seguintes).

TABELA 2 Classificação das síndromes tóxicas

Síndrome	Manifestações clínicas	Drogas
Anticolinérgica	Agitação, alucinação, *delirium*, convulsões, midríase, hipertermia, taquicardia, hipertensão, taquipneia, arritmias, mucosas e pele secas, redução de peristalse e retenção urinária	Anti-histamínicos Antiparkinsonianos Atropina Ciclobenzaprina Escopolamina Tricíclicos
Colinérgica	Confusão mental, RNC, convulsões, miose, bradicardia, hipertensão, taquipneia, sialorreia, incontinência urinária e fecal, diarreia e vômitos, lacrimejamento, broncoespasmo e fasciculação	Carbamatos Fisostigmina Gás sarin Nicotina Organofosforados Pilocarpina
Simpaticomimética	Agitação, alucinação, hiper-reflexia, midríase, hipertermia, taquicardia, hipertensão e taquipneia, sudorese, tremores de extremidades	Anfetamina Cafeína Cocaína Efedrina Teofilina
Serotoninérgica	Confusão, agitação, coma, midríase, hipertermia, taquicardia, hipertensão, taquipneia, tremor, hiper-reflexia e hipertonia (maior em MMII), sudorese, rigidez, trismo e diarreia	Inibidores da MAO Inibidores seletivos da recaptação de serotonina Tramadol, se em associação com ISRS ou duais Tricíclicos
Sedativo-hipnótica	Rebaixamento do nível de consciência, pupilas variáveis, bradicardia e depressão respiratória	Álcool Barbitúricos Benzodiazepínicos Zolpidem
Opioide	Rebaixamento do nível de consciência, pupilas mióticas, bradipneia, bradicardia, hipotensão e hipotermia	Fentanil Morfina Metadona Oxicodona
Alucinogênica	Alucinações, distorção da percepção e do sensório, agitação, midríase, nistagmo, hipertermia, taquicardia, hipertensão, taquipneia	Anfetaminas LSD NMDA

ISRS: inibidores seletivos da recaptação de serotonina; LSD: dietilamida do ácido lisérgico; MAO: monoamina oxidase; MMII: membros inferiores; NMDA: N-metil D-aspartato; RNC: redução do nível de consciência.

TRATAMENTO

Durante a avaliação inicial e a estabilização, prioriza-se a estabilização de vias aéreas, componente respiratório e cardiovascular, como mencionado anteriormente. A Tabela 3 apresenta as etapas básicas de avaliação inicial e estabilização.

TABELA 3 Etapas do atendimento inicial do paciente vítima de intoxicação exógena

Monitorização: pressão arterial não invasiva, oximetria e cardioscopia em sala de emergência
Punção de acessos venosos periféricos calibrosos
Avaliação de vias aéreas: se ausência de perviedade ou sinais de obstrução iminente (rouquidão, lesão de inalação), proceder à via aérea definitiva (intubação orotraqueal)
Avaliação da respiração: se presença de hipoxemia, ofertar oxigênio suplementar
Avaliação cardiovascular: se hipotensão, realizar expansão volêmica com 10-20 mL/kg de solução cristaloide; se hipotensão refratária, adicionar droga vasopressora de modo precoce; com efeito inotrópico associado se disfunção miocárdica
Avaliação do nível de consciência: avaliar capacidade de proteção das vias aéreas
Exposição total do paciente
Realizar medidas de descontaminação, se tempo hábil
Coleta de exames, incluindo nível sérico de substâncias dosáveis
Solicitação de eletrocardiograma (ECG)

Alguns pacientes podem chegar ao DE em parada cardiorrespiratória (PCR), geralmente jovens, sem comorbidades ou outras causas aparentes para PCR. Nesse ínterim, orienta-se seguir o protocolo de reanimação da AHA, o ACLS (ver Capítulo "Cuidados pós-parada cardiorrespiratória"), com o adendo de potencial benefício de reanimação prolongada por conta da ausência de disfunções orgânicas prévias. A intoxicação exógena é descrita como uma das causas de AESP/assistolia, e algumas substâncias possuem antídotos que podem ser administrados intra-PCR para reversão do quadro, em caso de suspeita.

Em razão do aumento expressivo de complicações relacionadas ao uso de opioides, há recomendação atual da AHA do uso de naloxoxe intra-PCR em caso de suspeita clínica. No Brasil, não existem dados sobre o potencial abuso no uso dessas medicações.

Um exame muito solicitado no DE é o *screening* toxicológico urinário. É comum a ideia errônea de que esse exame irá apontar a medicação ou substâncias responsáveis pelo quadro clínico e seu respectivo antídoto. O exame de *screening*, na verdade, é um teste de triagem, muitas vezes útil para indicar qual a classe ou as classes de substâncias presentes, mas não para especificar a substância. Em São Paulo, o Laboratório de Análises Toxicológicas da Prefeitura de São Paulo (LAT-PMSP) disponibiliza *screening* toxicológico urinário para as substâncias indicadas na Tabela 6, com liberação de resultado previsto em até 2 h.

TABELA 4

Toxina	Antídoto
Anestésicos locais	Emulsão lipídica
Betabloqueadores	Glucagon ou insulina em altas doses
Bloqueadores do canal de cálcio	Altas doses de insulina
Carbamatos ou organofosforados	Atropina
Digoxina	Anticorpo antidigoxina

TABELA 5 Medicações com nível sérico dosável

Ácido valproico	Etilenoglicol	Lítio	Monóxido de carbono (CO)/cianeto
Carbamazepina	Fenitoína	Meta-hemoglobina	Paracetamol
Digoxina	Fenobarbital	Metanol	Paraquat
Etanol	Ferro	Metotrexato	Salicilato

TABELA 6 Substâncias detectáveis pelo *screening* toxicológico no Laboratório de Análises Toxicológicas da Prefeitura de São Paulo (LAT-PMSP)

Anfetaminas	Antidepressivos tricíclicos	Barbitúricos
Benzodiazepínicos	Cocaína	Fenciclidina
MDMA (ecstasy)	Metadona	Metanfetamina
Opioides	Tetraidrocanabinois	

O exame de rastreamento, portanto, apresenta algumas limitações. Primeiramente, consegue apenas indicar a classe farmacológica suspeita. A identificação exata do xenobiótico requer exames mais caros e complexos, como a cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas, pouco disponível, sem capacidade de predição de gravidade, que pouco altera no manejo ou no desfecho, além de haver grande demora no resultado. Reserva-se, portanto, a casos graves e àqueles em que a intoxicação não foi esclarecida. Outras limitações da triagem toxicológica são: não cobertura de todas as medicações dentro de uma mesma classe (p. ex.: meperidina não é identificada, apesar de fazer parte do grupo dos opioides); reatividade cruzada entre substâncias; intoxicações por substâncias diferentes das relatadas não serão identificadas; a amostra pode ser prejudicada se a urina estiver diluída; um teste positivo pode não refletir uma intoxicação aguda, visto continuar positivo dias ou semanas após uma exposição. Dessa forma, o exame de *screening* toxicológico urinário conta com uma limitada função no manejo dos pacientes no DE, devendo ser somado à história clínica e a um exame físico dirigido, se solicitado, além de interpretado com as ressalvas supracitadas.

Não se recomenda solicitar o exame para pacientes assintomáticos com ingestão acidental ou no caso de achados clínicos compatíveis com os dados da anamnese.

Os imunoensaios na urina para drogas de abuso (anfetaminas, cocaína, maconha, opioides) e outros fármacos (benzodiazepínicos, barbitúricos, tricíclicos) são pouco custosos e o resultado é disponibilizado rapidamente (em menos de 1 h). A duração da detecção é prolongada (em média até três dias; semanas, no caso da maconha) e atenta-se para os seguintes fatos: (1) grande número de falsos-positivos (triagem positiva não confirma o diagnóstico); (2) teste negativo não exclui presença de traços da substância (pode significar apenas que as concentrações da droga estão abaixo do limiar de detecção).

Ensaios quantitativos são úteis em diversos contextos e podem auxiliar no manejo caso corretamente interpretados. Os principais disponíveis são: acetaminofeno, digoxina, lítio, salicilato, metanol, etilenoglicol, carbamazepina, fenitoína, ácido valproico, teofilina, carboxi-hemoglobina.

MEDIDAS DE DESCONTAMINAÇÃO

Com a avaliação inicial e a estabilização, temos como medida primordial a interrupção da exposição à substância exógena que levou à intoxicação. A depender da via de exposição, podemos realizar diferentes medidas de descontaminação. Reforçamos que, durante todo o procedimento, a equipe deverá tomar todas as precauções para se proteger de uma possível exposição ao agente tóxico.

- Descontaminação cutânea: paciente deve ser despido, com as roupas colocadas em sacolas e encaminhadas para setor de disposição apropriado, e a pele, lavada com quantidade abundante de água. De preferência, esse tipo de descontaminação deve ser realizado em área apropriada e específica para tal fim, a fim de evitar contaminação de outros pacientes.
- Descontaminação ocular: realizar anestesia local com anestésico tópico e proceder à lavagem com soro fisiológico a 0,9%, sempre da região medial para a lateral, de maneira abundante. Solicitar avaliação oftalmológica.
- Descontaminação gástrica: esse tipo de descontaminação é o mais comum de ser realizado no DE, por conta do grande número de pacientes com intoxicação exógena por uso oral de medicações. Esse método não é inócuo, podendo levar a complicações importantes, como broncoaspiração. Beneficiam-se desse método pacientes que chegam ao DE em até 1 a 2 h, alertas e colaborativos; com intoxicação por compostos sem antídotos disponíveis após a absorção intestinal; com intoxicação por substâncias não corrosivas e capacidade de proteger a via aérea.
  - Para a descontaminação gástrica, alguns *guidelines* antigos recomendavam a indução de êmese como forma de expelir o tóxico. Essa conduta não encontra mais respaldo na literatura, não sendo indicada, por suas possíveis complicações.
- Lavagem gástrica:
  - Indicação: contaminação por via oral de substâncias, em paciente que se apresente ao DE em até 2 h. Existe divergência sobre a real efetividade da realização da lavagem gástrica e preocupação com suas complicações; no entanto, permanece indicada nos manuais de toxicologia brasileiros. Para realização da lavagem gástrica é mandatório que

o paciente consiga proteger sua via aérea, por risco importante de broncoaspiração.
- Contraindicações: ingestão de cáusticos e solventes, sangramentos, risco de perfuração intestinal, via aérea não protegida, instabilidade hemodinâmica; presença de antídoto para o tóxico.
- Complicações: broncoaspiração, hipotermia, laringoespasmo, lesão mecânica do trato gastrointestinal.
- Como realizar a lavagem gástrica:
  1. Garantia de proteção de via aérea (não se recomenda proceder com intubação orotraqueal somente para esse fim).
  2. Sonda naso ou orogástrica (tamanhos 18 a 22 para adultos; 10 a 14 para crianças) com posição confirmada pelo método auscultatório.
  3. Posicionamento do paciente em decúbito lateral esquerdo, com cabeça elevada a 20°.
  4. Infusão de soro fisiológico até a quantidade adequada ou retorno de líquido límpido.
     A. Adulto: 250 mL por vez, até um total de 6 L ou líquido límpido.
     B. Crianças: 10 mL/kg por vez, até um total de 4 L ou líquido límpido.

- Carvão ativado: é produzido a partir do superaquecimento de substâncias carbonáceas, formando um composto poroso, com alta capacidade de adsorção de substâncias. Pode ser utilizado com a lavagem gástrica, via sonda orogástrica no paciente intubado ou via oral em pacientes com nível de consciência preservado e colaborativos.
  - Indicação: contaminação por via oral de substâncias em pacientes que se apresentem ao DE em até 2 h.
  - Contraindicações: intoxicação por substâncias não adsorvidas pelo carvão ou substâncias corrosivas (p. ex.: ácidos, álcalis, cianeto, lítio, metais pesados); risco de perfuração ou obstrução intestinal; recém-nascidos, gestantes, rebaixamento do nível de consciência sem proteção de via aérea, agitação psicomotora.
  - Complicações: broncoaspiração; constipação ou obstrução intestinal; redução da eficácia de antídotos orais.

Em algumas situações, em suspeitas de intoxicações por substâncias que reduzem o trânsito gastrointestinal ou por substâncias com alta recirculação êntero-hepática, existe recomendação de realizar a administração seriada de carvão ativado (carvão ativado em múltiplas doses), na tentativa de aumentar a adsorção da substância tóxica, cujas indicações estão disponíveis na Tabela 7.

TABELA 7 Estratégia de descontaminação com carvão ativado em múltiplas doses

Carvão ativado – múltiplas doses	Dose inicial: 50 g (1 mg/kg em crianças) com doses subsequentes de 25 g de 2/2 h ou 50 g de 4/4 h por 12 a 24 h
Indicações	1. Rebaixamento do nível de consciência por carbamazepina, fenobarbital ou fenitoína 2. Intoxicação por dapsona com importante metaemoglobinemia 3. Intoxicação por quinina 4. Intoxicação por teofilina
Contraindicações	1. Incapacidade de proteção das vias aéreas 2. Obstrução intestinal
Complicações	1. Obstrução intastinal/ perfuração/bezoar 2. Constipação: o uso de catárticos, como o sorbitol, não é indicado de rotina como prevenção de constipação 3. Vômitos 4. Pneumonia aspirativa

- Lavagem intestinal: consiste na administração de uma substância ativamente osmótica (o polietilenoglicol) com uso de seu efeito catártico para aumento de peristaltismo intestinal e, assim, eliminação dos tóxicos com as fezes, reduzindo seu tempo de exposição à mucosa intestinal.
  - Indicações: intoxicação por substâncias não adsorvidas pelo carvão ativado – lítio, ferro; chumbo; *body-packers*.
  - Contraindicações: suspeita de perfuração ou obstrução intestinal; vômitos não controlados; via aérea não segura.
  - Complicações: broncoaspiração, náuseas e vômitos.
  - Pode ser administrado via oral ou via sonda, até 2 L/h em adultos.

MEDIDAS DE ELIMINAÇÃO

Apesar das medidas de descontaminação, com suas várias críticas, como exposto anteriormente, alguns pacientes irão comparecer ao DE com mais de 2 h de exposição, ou com tempo de exposição incerto, ou com contraindicação às medidas de descontaminação gastrointestinal. Nesse grupo de pacientes, a identificação da substância exógena se torna ainda mais crucial para manejo com antídoto adequado. Algumas dessas substâncias serão eliminadas naturalmente pelo corpo, sendo necessária apenas a observação clínica do paciente. Outros compostos, no entanto, se deixados para eliminação por via urinária ou hepática, irão causar prejuízos ao organismo, por conta de sua toxicidade. Dessa forma, em alguns casos selecionados, podemos lançar mão de métodos externos que aumentem a eliminação de tóxicos.

- Alcalinização da urina (Tabela 8).
- Métodos dialíticos: tanto a hemodiálise como a hemoperfusão podem ser utilizadas nas intoxicações por substâncias em que não há benefício com medidas de descontaminação e que produzem sérios agravos ao organismo com mais rapidez que sua própria eliminação. A hemodiálise é a técnica clássica já utilizada em pacientes com indicação de terapia substitutiva renal por doenças agudas ou crônicas, enquanto a hemoperfusão é uma modalidade interessante em casos de intoxicação que submete o sangue do paciente à passagem por colunas de cápsulas de carvão ativado ou resinas que irão adsorver as substâncias exógenas.

TABELA 8 Alcalinização da urina

Indicações	1. Intoxicação moderada a grave por salicitatos, sem indicação de diálise 2. Intoxicação por fenobarbital 3. Antidepressivos tricíclicos 4. Clorpropamida
Contraindicações	1. Hipervolemia já existente: edema pulmonar ou cerebral 2. Insuficiência renal 3. Hipocalemia não corrigida
Complicações	1. Hipervolemia 2. Hipocalemia 3. Alcalose metabólica 4. Hipocalcemia
Como realizar	1. Administrar 1-2 mEq/kg de bicarbonato de sódio 8,4% em *bolus* 2. Infusão contínua de 150 mEq de bicarbonato de sódio 8,4% em 1.000 mL de soro glicosado a 5%, infusão de 200-250 mL/h 3. Monitorizar nível sérico de potássio, bicarbonato e pH (de 2/2 até 4/4 h) e corrigir distúrbios conforme necessário: atentar para alcalinização excessiva 4. Meta de pH urinário > 7,5 e pH sérico entre 7,55 e 7,6

TABELA 9 Resumo da utilização da hemodiálise nas intoxicações exógenas

Indicações	1. Substâncias com baixo peso molecular 2. Pequeno volume de distribuição 3. Baixa afinidade/ligação com proteínas plasmáticas 4. Baixo *clearance* endógeno
Substâncias dialisáveis	1. Lítio 2. Fenobarbital 3. Salicilatos 4. Ácido valproico 5. Metanol/etilenoglicol (principalmente no Brasil, onde não dispomos do fomepizol) 6. Teofilina
Complicações	1. Instabilidade hemodinâmica relacionada à hemodiálise 2. Complicação de punção de acesso vascular

TABELA 10 Resumo da utilização da hemoperfusão nas intoxicações exógenas

Indicações	1. Substâncias adsorvíveis pelo carvão ativado 2. Pequeno volume de distribuição 3. Baixa afinidade/ligação com proteínas plasmáticas
Substâncias dialisáveis	4. Teofilina 5. Carbamazepina
Complicações	6. Complicação de punção de acesso vascular 7. Substância não adsorvível

RECOMENDAÇÕES PARA A ALTA

Grande parte dos pacientes que comparecem ao DE por intoxicação exógena necessitam apenas de observação, por não apresentarem manifestações graves. Esses pacientes devem ficar em observação por pelo menos 6 h por conta da possibilidade de ingestão de medicações de liberação prolongada e de manifestações clínicas tardias. Idealmente, o Centro

de Assistência Toxicológica, referência de instituição, deve ser acionado para auxiliar no manejo.

Antes de alta, pacientes com ingestão proposital de substâncias ou medicações devem ser avaliados por psiquiatra quanto à possibilidade de tentativa de suicídio com plano formulado.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Burns MJ. Enhanced elimination of poisons. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 25 jul. 2018.
2. Chyka PA, Seger D, Krenzelok EP, et al. Position paper: Single-dose activated charcoal. Clin Toxicol (Phila). 2005; 43:61.
3. Greene, Shaum. General management of poisoned patients. In: Tintinalli JE. Tintinalli emergency medicine. McGraw-Hill; 2016.
4. Hendrickson RG. Gastrointestinal decontamination of the poisoned patient. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 25 jul. 2018.
5. Hernandez EMM, Rodrigues RMR, Torres TM (orgs.). Manual de toxicologia clínica: orientações para assistência e vigilância das intoxicações agudas. São Paulo: Secretaria Municipal da Saúde; 2017. 465 p.
6. Merigian KS, Woodard M, Hedges JR, et al. Prospective evaluation of gastric emptying in the self-poisoned patient. Am J Emerg Med. 1990;8(6):479.
7. Rhyee HS. General approach to drug poisoning in adults. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 25 jul. 2018.
8. Tintinalli JE. Tintinalli emergency medicine. McGraw-Hill; 2016.
9. Walls RM, Hockberger RS, Gausche-Hill M, et al. Rosen's emergency medicine. Philadelphia: Elsevier; 2018.

109

Intoxicações por álcoois e drogas de abuso

Caio Godoy Rodrigues
Victor Paro da Cunha
Lucas Oliveira Marino

Pontos importantes

- Em todo paciente com síndrome adrenérgica, deve-se suspeitar de intoxicação por cocaína ou crack.
- Os benzodiazepínicos são importantíssimos no manejo da intoxicação aguda por cocaína.
- A anfetamina é um agente simpatomimético que age estimulando a liberação de noradrenalina, dopamina e serotonina no sistema nervoso central e periférico.
- O ecstasy é um derivado da anfetamina, atualmente utilizado como droga de abuso, sendo popularmente conhecido como "bala". Pode cursar com sintomas adrenérgicos e/ou síndrome serotoninérgica e secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH) que, associados ao aumento da ingesta hídrica, resultam em hiponatremia aguda.
- O LSD, dietilamida do ácido lisérgico, é uma droga sintética com efeitos alucinógenos popularmente conhecida como "ácido", "doce" ou "ponto".
- As manifestações mais comuns da intoxicação por canabinoides são hiperemia conjuntival, boca seca, aumento do apetite, taquipneia e fala pastosa. Teste qualitativo urinário pode auxiliar no diagnóstico.
- O metanol é um álcool utilizado como adulterante em combustíveis de automóvel e bebidas alcoólicas, fluidos, limpadores de para-brisas, matéria-prima para fabricação de biodiesel e como solvente. O quadro inicial é semelhante ao da intoxicação por etanol. Após 12-24 horas, iniciam-se acidose metabólica, convulsões, rebaixamento do nível de consciência e injúria renal aguda. Alterações visuais como diplopia, visão borrada, diminuição da acuidade visual e cegueira são comuns.
- O etilenoglicol é um álcool utilizado na produção de tintas, resinas, vernizes, líquidos de arrefecimento de motores e fluidos anticongelantes. O início da intoxicação é semelhante ao da intoxicação por etanol, porém a acidose metabólica é mais precoce. Nesse caso, não há alterações visuais e o exame de fundo de olho é normal. A urina é fluorescente e a urina 1 apresenta cristais de oxalato de cálcio.
- O antídoto disponível no Brasil para a intoxicação por metanol e etilenoglicol é o etanol.

COCAÍNA E CRACK

A cocaína, utilizada como droga de abuso, é um alcaloide extraído das folhas da *Erythroxylum coca*, utilizada antigamente como anestésico. Pode ser consumida via nasal (cloridrato de cocaína – um pó branco – 15-75% do alcaloide), via oral (folhas de coca – 0,5-1,5% do alcaloide), injetável (cloridrato de cocaína) ou via fumo (crack – mistura de cloridrato de cocaína com bicarbonato ou hidróxido de sódio; merla – pasta de cocaína, ambos 40-71% do alcaloide). A intoxicação também pode ocorrer em *body-packers*, pessoas que transportam a droga em pacotes dentro do intestino, no caso de rompimento de um ou mais pacotes.

A cocaína é bem absorvida por todas as vias, com uma biodisponibilidade de 90% se utilizada via fumo e de 80% no uso via nasal. Após a absorção, a cocaína é metabolizada no fígado pela pseudocolinesterase em ecgonina metil-éster, pela norcaína (cruza a barreira hematoencefálica) e pela benzoilecgonina (potente vasoconstritor). Se consumida juntamente com álcool, forma o cocaetileno, cujo efeito dura 13 horas, tendo ação vasoconstritora, cardiotóxica, arritmogênica e neurotóxica.

A cocaína é um agente simpatomimético indireto, que bloqueia a recaptação de catecolaminas (dopamina, adrenalina e noradrenalina) e estimula os receptores alfa-1, alfa-2, beta-1 e beta-2 adrenérgicos.

Além disso, a droga bloqueia também os canais de sódio, aumenta a concentração de glutamato e aspartato (aminoácidos excitatórios) no sistema nervoso central (SNC), bloqueia a recaptação de serotonina, aumenta a produção de endotelina e diminui a produção de óxido nítrico. A relação dessas alterações fisiológicas e o quadro clínico estão na Tabela 1.

Manifestações clínicas

O conjunto de sintomas relacionados à ativação adrenérgica (agitação, midríase não fotorreagente, sudorese, taquicardia, hipertensão) é conhecido como síndrome adrenérgica. As manifestações clínicas e as complicações da intoxicação por cocaína estão na Tabela 2.

TABELA 1 Efeitos da cocaína e sua relação com o quadro clínico

Bloqueio na recaptação de catecolaminas	Agitação psicomotora, taquicardia, vasoconstrição periférica e cardíaca, hipertensão
Bloqueio dos canais de sódio	Ação anestésica local e prolongamento do intervalo QRS (ação nos miócitos)
Aumento no glutamato e aspartato	Hiperatividade do SNC, convulsões e hipertermia
Bloqueio na recaptação de serotonina	Euforia, alucinações, psicose, anorexia e hipertermia
Aumento na produção de endotelina e diminuição do óxido nítrico	Vasoconstrição e aumento da adesividade plaquetária e da permeabilidade endotelial

SNC: sistema nervoso central.

O uso de cocaína está associado a vasoconstrição e formação de trombos, podendo levar a sintomas cardiovasculares e a emergências hipertensivas. Além disso, o paciente pode apresentar arritmias como fibrilação atrial, fibrilação ventricular, taquicardia ventricular e arritmia Brugada-*like*, tanto por quadro isquêmico agudo como pelas alterações nos canais de sódio. Vale ressaltar que seu uso crônico leva a aterosclerose acelerada e hipertrofia do ventrículo esquerdo.

O uso da cocaína via fumo, isto é, crack, pode levar a queimaduras de faringe devido à alta temperatura necessária para a combustão. Lesão renal aguda pode ocorrer tanto por rabdomiólise como por vasoconstrição renal.

O espectro da intoxicação pode variar de leve, moderado a grave, sendo caracterizado pela ocorrência de arritmias cardíacas, hipotensão, dispneia, emergências hipertensivas, convulsão, coma e parada cardiorrespiratória.

Para todo paciente com suspeita de uso dessas substâncias, devem-se fazer questionamentos referentes a via de uso, tempo decorrido desde o uso, quantidade utilizada, possibilidade de gestação, tempo de início dos sintomas, ingesta de álcool ou outras drogas/medicamentos e presença de dor torácica ou abdominal.

Diagnóstico

Em todo paciente com síndrome adrenérgica, deve-se suspeitar de intoxicação por cocaína ou crack, principalmente em adultos jovens. Presença de pó

TABELA 2 Manifestações clínicas e complicações da intoxicação por cocaína

Sistema	Manifestações	Complicações
Sistema nervoso central (SNC)	Cefaleia, crise convulsiva, confusão mental, *delirium* e agitação psicomotora	Hemorragias no SNC, AVE isquêmico por vasoespasmo, trombose ou embolia
Olhos e nariz	Midríase bilateral não fotorreagente e epistaxe	Úlcera de córnea e perfuração do septo nasal
Pulmonar	Broncoespasmos e infarto pulmonar	Pneumotórax/pneumomediastino/pneumopericárdio (associado ao ato inalatório – barotrauma); pulmão de crack (SDRA + hemoptise + febre + infiltrado alveolar ou intersticial) e embolia pulmonar
Metabólicos	Rabdomiólise e hipertermia	Injúria renal aguda e desidratação
Cardiovascular	Dor torácica, arritmias e hipertensão	Síndrome coronariana aguda, dissecção aórtica, edema agudo de pulmão hipertensivo e oclusão arterial aguda
Obstétrico	Insuficiência placentária	Pré-eclâmpsia e sofrimento fetal; o uso crônico está associado a malformações e a retardo do desenvolvimento de fetos
Trato gastrointestinal	Abdome agudo	Úlcera péptica perfurada e colite isquêmica

AVE: acidente vascular encefálico; SDRA: síndrome do desconforto respiratório agudo.

nas narinas, lesões de mucosa nasal e queimadura em pontas de dedos aumentam a suspeita. Para ajudar no diagnóstico, pode-se realizar o teste qualitativo de benzoilecgonina, um metabólito da cocaína, em urina, saliva, cabelo ou sangue – esse teste é apenas qualitativo; indica se o indivíduo utilizou ou não a substância.

Devem-se coletar, em todos os pacientes, hemograma completo, função renal e eletrólitos, creatinofosfoquinase (CPK – podendo indicar rabdomiólise), eletrocardiograma (ECG) e gasometria arterial com lactato. Em caso de sintomas neurológicos persistentes, deve-se realizar uma tomografia computadorizada (TC) de crânio; na presença de dor pré-cordial, deve-se colher troponina; na suspeita de dissecção de aorta, deve-se realizar uma angiotomografia de aorta; se dor abdominal ou torácica, devem ser realizadas radiografias de tórax e de abdome. No caso de suspeita de *body-packers*, a radiografia de abdome auxilia o diagnóstico.

Manejo

Deve-se iniciar com a estabilização do paciente: expansão volêmica e drogas vasoativas, se hipotensão (preferir dopamina caso não haja resposta adequada com noradrenalina), oxigênio suplementar, se indicado, e intubação orotraqueal, se necessário. Em caso de intubação por sequência rápida, deve-se evitar o uso de quetamina devido a seu efeito hipertensor – optando, nesse caso, pelo uso de benzodiazepínicos propofol ou etomidato –, e de succinilcolina, dando preferência para o uso de rocurônio como bloqueador neuromuscular. A succinilcolina, tal como a cocaína, é degradada pela colinesterase plasmática; o uso, portanto, pode prolongar tanto o efeito da cocaína como a paralisia muscular da succinilcolina.

Os benzodiazepínicos são importantíssimos no manejo da intoxicação aguda por cocaína, ajudando no controle da agitação, nos sintomas adrenérgicos (taquicardia, hipertensão), na hipertermia, na rabdomiólise e nas convulsões. Utiliza-se diazepam 5-10 mg endovenoso (0,25-0,4 mg/kg em crianças, com máximo de 10 mg) a cada 5-10 minutos, repetido até controle das manifestações. Se não houver acesso venoso, pode-se utilizar midazolam intramuscular.

O uso de neurolépticos (haloperidol, clorpromazina) deve ser evitado, pois reduzem o limiar convulsivo e podem piorar os efeitos cardíacos e a hipertermia. Em caso de convulsões, devem-se utilizar benzodiazepínicos e, se refratariedade, fenobarbital.

Na presença de síndrome coronariana aguda, deve-se seguir o tratamento habitual (ver Capítulos "Síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST" e "Infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST"), acrescido de diazepam, dando preferência, nos casos de infarto agudo do miocárdio (IAM) com supra de ST, para angioplastia primária devido à ausência de estudos com fibrinólise. As emergências hipertensivas devem ser tratadas de forma habitual (ver Capítulo "Emergências hipertensivas"), acrescentando-se sempre diazepam. O uso de betabloqueadores é contraindicado devido à piora da vasoconstrição (aumento da pressão arterial e piora da isquemia coronária), que se dá em virtude do aumento do efeito alfa-adrenérgico pelo bloqueio dos receptores beta.

Na ocorrência de taquiarritmias posteriores ao uso de cocaína, deve-se realizar *bolus* de 1-2 mEq/kg de bicarbonato de sódio, pois seu acontecimento está relacionado ao bloqueio de canais de sódio. Taquiarritmias tardias estão relacionadas a isquemia e devem ter seu manejo habitual (ver Capítulo "Taquiarritmias").

Caso a ingesta via oral da droga tenha ocorrido em menos de 1 hora, pode-se administrar carvão ativado via oral na dose de 1 g/kg (máximo de 50 g). Em *body-packers*, deve-se realizar a lavagem intestinal contínua, com infusão de polietilenoglicol via sonda, 1.500-2.000 mL/hora (6-12 anos: 1.000 mL/h; < 6 anos: 500 mL/hora), até eliminação total dos pacotes. Em caso de sintomas, deve-se realizar a retirada cirúrgica imediata.

O resumo do manejo está na Tabela 3.

TABELA 3 Manejo da intoxicação por cocaína e suas complicações

Intoxicação por cocaína	Benzodiazepínicos + suporte
Convulsões	Benzodiazepínicos; fenobarbital (se refratário)
Síndrome coronariana aguda	Benzodiazepínicos + aspirina + heparina + nitroglicerina (se necessário) + angioplastia primária
Emergências hipertensivas	Benzodiazepínicos + nitroprussiato ou nitroglicerina
Taquiarritmias	Benzodiazepínicos + bicarbonato de sódio 1-2 mEq/kg + adenosina ou cardioversão elétrica (se necessário); diltiazem para controle de FA de alta resposta

FA: fibrilação atrial.

Pacientes com intoxicação aguda leve ou moderada devem ser mantidos em observação por 6-8 horas, podendo receber alta após resolução completa dos sintomas. Em caso de dor torácica, devem ser mantidos em observação por 8-12 horas para obtenção de marcadores de necrose miocárdica seriados. Se houver sintomas neurológicos ou hipertermia, deve-se realizar uma observação prolongada, uma vez que existe risco aumentado de sequelas.

Toda suspeita de intoxicação ou intoxicação confirmada por cocaína deve ser notificada – CID 10: F14.0; F14.1; F14.2. Em caso de intoxicações acidentais ou óbito, deve ser notificada como CID 10: T40.5.

ANFETAMINAS

As anfetaminas e seus derivados, substâncias que apresentam em sua estrutura feniletilamina, podem ser utilizados como drogas de abuso ou como medicamentos. Entre as drogas de abuso estão anfetamina, MDA (*love drug*), DOB, DOI, MDEA (*eve*) e metanfetamina (*Crystal – ice*); entre os medicamentos, metilfenidato w dexanfetamina, entre outros.

Todos eles podem ser utilizados por via oral, inalatória ou respiratória, com boa absorção nas três modalidades. Caracterizam-se por serem compostos lipofílicos que atravessam a barreira hematoencefálica, tendo metabolismo hepático e eliminação renal. A anfetamina é um agente simpatomimético, pois tem estrutura semelhante à da noradrenalina, que age estimulando a liberação no sistema nervoso central e periférico de monoaminas: noradrenalina, dopamina e serotonina. Além disso, inibe a recaptação dessas monoaminas e a monoaminoxidase, enzima responsável pela degradação dessas substâncias. As drogas desse grupo apresentam variedade no nível de estímulo adrenérgico e serotoninérgico.

Manifestações clínicas

A intoxicação por anfetaminas manifesta-se com sinais de ativação simpática excessiva. As intoxicações leves cursam com síndrome adrenérgica: midríase, agitação, sudorese, náuseas, vômitos, hipertensão, taquicardia, cefaleia e hiperventilação. As intoxicações graves, normalmente decorrentes do uso de doses elevadas, cursam com hipertermia grave, desidratação, emergências hipertensivas, vasoespasmo, psicose, convulsões, colite isquêmica, rabdomiólise, injúria renal aguda, insuficiência hepática aguda, paranoia, coma e síndrome serotoninérgica. As causas de morte mais comuns são arritmias, hipertermia e hemorragia intracerebral. As manifestações estão resumidas na Tabela 4.

Diagnóstico

Deve-se suspeitar de intoxicação por anfetaminas em pacientes com história de uso e quadro clínico compatível (manifestações simpatomiméticas). Há disponível teste qualitativo na urina que auxilia no diagnóstico, porém o teste não discrimina a quantidade, devendo ser utilizado em associação ao quadro clínico para o diagnóstico.

É necessário solicitar eletrólitos, função renal, enzimas e função hepática, CPK, hemograma, urina 1 e eletrocardiograma. Em caso de dor torácica ou suspeita de isquemia miocárdica, deve-se solicitar troponina. Se o paciente apresentar sintomas neurológicos persistentes ou rebaixamento do nível de consciência, será necessário solicitar uma TC de crânio para avaliar possíveis complicações.

Manejo

O manejo da intoxicação por anfetamina é semelhante ao da intoxicação por cocaína, exposto anteriormente neste capítulo. A Tabela 5 reforça alguns pontos importantes no manejo da intoxicação e suas complicações.

Toda suspeita de intoxicação ou intoxicação confirmada por anfetamina deve ser notificada – CID 10: F15.0; F15.1; F15.2. Em caso de intoxicações acidentais ou óbito, deve ser notificada como CID 10: T43.6.

ECSTASY/MDMA

O ecstasy (3,4 metileno-dioximetanfetamina – MDMA) é um derivado da anfetamina, atualmente utilizado como droga de abuso, sendo popularmente conhecido como "bala". Geralmente é utilizado por via oral e, frequentemente, seu uso está associado ao de outras substâncias. É muito comum em *raves* e festas de longa duração.

Seu efeito é semelhante ao das anfetaminas (descrito previamente), porém com uma ativação serotoninérgica maior devido à sua semelhança estrutural com a serotonina.

Manifestações clínicas

O quadro clínico é semelhante ao do abuso de anfetaminas, acrescido de um aumento da energia, da

TABELA 4 Efeitos e complicações de intoxicações por anfetaminas

Sistema orgânico	Sinais e sintomas	Complicações
Sistema nervoso central	Ansiedade, agitação, alucinações, psicose paranoide, euforia, convulsão, mioclonias	Sangramento intracraniano
Cardiovascular	Hipertensão, taquicardia, vasoespasmo	Dissecção aórtica, isquemia miocárdica, arritmias, morte súbita
Trato gastrointestinal	Náuseas e vômitos	Colite isquêmica, hepatite aguda
Sistema renal	Oligúria, uremia, hiponatremia, hipocalemia, hipermagnesemia, acidose metabólica com ânion gap aumentado	Necrose tubular aguda, alterações do sistema nervoso central devido a hiponatremia
Metabólico e muscular	Tremores, mioclonias, hipertermia	Rabdomiólise, rigidez muscular

TABELA 5 Manejo de complicações da intoxicação por anfetaminas

Agitação, psicose, alucinações	Benzodiazepínico
Hipertermia	Benzodiazepínico, resfriamento externo, bloqueio neuromuscular
Crises convulsivas	Benzodiazepínicos, fenobarbital, se refratário
Hipertensão	Benzodiazepínicos, nitroprussiato/nitroglicerina, se emergências hipertensivas; evitar uso de betabloqueadores
Arritmias	Se não houver melhora com benzodiazepínicos, considerar terapia antiarrítmica específica. Emulsões lipídicas devem ser indicadas em arritmias refratárias

sociabilidade e da disposição sexual. Além disso, a intoxicação por ecstasy também cursa com sinais de síndrome serotoninérgica – disfunção autonômica, alteração do nível de consciência e atividade muscular anormal. Também pode cursar com secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH) que, associada ao aumento da ingesta hídrica, resulta em hiponatremia aguda, causando convulsões, edema cerebral com risco de herniação e morte.

Diagnóstico

O diagnóstico é clínico e deve ser suspeitado pela história de uso associada a sintomas adrenérgicos e/ou presença de síndrome serotoninérgica. O teste de drogas detecta o uso da substância, porém sem discriminar a quantidade.

Deve-se solicitar eletrólitos, função renal, enzimas e função hepática, CPK, hemograma, urina 1 e eletrocardiograma. Em caso de dor torácica ou suspeita de isquemia miocárdica, troponina deve ser solicitada. Se o paciente apresentar sintomas neurológicos, deve-se obter o nível sérico de sódio rapidamente devido ao risco de herniação cerebral e óbito por hiponatremia. Se houver rebaixamento do nível de consciência persistente, deve-se solicitar uma TC de crânio para avaliar possíveis complicações e para diagnóstico diferencial.

Manejo

O manejo dos sintomas adrenérgicos é semelhante ao da cocaína e ao das anfetaminas. Deve-se ter cuidado com a hidratação, pois há risco de hemodiluição, piora da hiponatremia e piora do edema cerebral. Em caso de hiponatremia, seguir o tratamento habitual (ver Capítulo "Hiponatremia").

As manifestações da hiperativação serotoninérgica devem ser manejadas com benzodiazepínicos. Em caso de hipertermia grave (> 41°C), deve-se realizar a sedação com benzodiazepínicos e paralisia muscular. Em caso de refratariedade, deve ser utilizada ciproeptadina 12 mg via oral ou sonda, seguida de 4 mg por hora, 3 a 4 doses. É contraindicado o uso de haloperidol para manejo da agitação, pois diminui o limiar convulsivo e pode alargar o intervalo QT, aumentando o risco de arritmias.

Toda suspeita de intoxicação ou intoxicação confirmada por ecstasy deve ser notificada – CID 10: F15.0; F15.1; F15.2. Em caso de intoxicações acidentais ou óbito, deve ser notificada como CID 10: T43.6.

LSD

O LSD, dietilamida do ácido lisérgico, é uma droga sintética com efeitos alucinógenos popularmente conhecida como "ácido", "doce" ou "ponto". É encontrada em cartelas e consumida por via sublingual.

Seu mecanismo de ação não está bem elucidado – envolve vários neurotransmissores, tendo

destaque a serotonina, a dopamina e o glutamato. Liga-se aos receptores 5-HT1A e 5-HT2A, responsáveis pelos efeitos serotoninérgicos e alucinógenos. O metabolismo dessa droga é hepático, e a excreção, renal.

Manifestações clínicas

A intoxicação por LSD cursa com alterações na percepção, tanto visual como auditiva, podendo ocorrer sinestesias. Há labilidade do humor e possibilidade de "*bad trips*", que consistem em experiências desagradáveis que podem causar ansiedade, agressividade e alterações do comportamento. Pode haver ainda desorganização do pensamento. Os efeitos dependem tanto do usuário como do ambiente do uso. Sintomas adrenérgicos leves podem estar presentes, sendo que colapso cardiovascular e hipertermia ocorrem apenas em caso de ingesta de quantidade elevada da substância.

Diagnóstico

Os pacientes se apresentam acordados e conscientes, com as manifestações descritas no tópico anterior. O LSD não é detectado no teste de drogas de abuso, sendo o diagnóstico baseado na clínica e na exposição.

Manejo

Devido aos efeitos alucinógenos e ao pequeno risco de óbito da intoxicação, deve-se realizar apenas medidas de suporte. Colocar o paciente em um ambiente calmo, com poucos estímulos sonoros e visuais, auxilia no controle das alucinações. Em caso de agitação perigosa, hipertermia ou sintomas de hiperativação adrenérgica, deve-se utilizar benzodiazepínicos. Se o paciente apresentar sintomas psicóticos, podem ser utilizados antipsicóticos.

As medidas de descontaminação, como carvão ativado e lavagem gástrica, não são recomendadas, pois a droga é rapidamente absorvida.

Toda suspeita de intoxicação ou intoxicação confirmada por LSD deve ser notificada (CID 10: T40.8).

MACONHA E CANABINOIDES

A maconha (conhecida também como *marijuana*, *pot*, bomba, baseado, erva), mistura de folhas e flores da planta *Cannabis* sp., é uma droga perturbadora do sistema nervoso central, podendo ser utilizada via fumo ou consumida por via oral. Além da maconha, temos outros canabinoides que também são utilizados como droga de abuso, como haxixe, *skank* e canabinoides sintéticos (*K2*, *spice*). Há também medicamentos derivados da maconha, cujo uso vem sendo debatido na comunidade científica e cível.

O efeito tóxico depende do THC, que tem 10-35% de absorção na forma de fumo e 10-20% se ingerido por via oral. Essa substância é agonista dos receptores canabinoides – os receptores CB1 se localizam no sistema nervoso central e sua estimulação inibe a liberação de acetilcolina, glutamato, GABA, dopamina e noradrenalina, gerando efeitos psicoativos; os receptores CB2 se localizam nos tecidos do sistema imune e participam dos processos imunes e inflamatório.

Manifestações clínicas

As manifestações da intoxicação por canabinoides são hiperemia conjuntival, boca seca, aumento do apetite, taquipneia e fala pastosa. Pacientes asmáticos podem apresentar exacerbação do quadro. Também podem ocorrer ataxia, nistagmo, taquicardia, hipertensão arterial, hipotensão postural, euforia e diminuição da ansiedade e da atenção. É possível haver ainda exacerbação de quadros psicóticos. Há descrição na literatura de ocorrência de angina e IAM após o uso de maconha.

Diagnóstico

O diagnóstico é baseado na exposição e na clínica, sendo que hiperemia conjuntival, taquicardia e alteração do humor auxiliam na definição. Há disponível teste qualitativo na urina, que também pode auxiliar no diagnóstico, porém sem conseguir determinar a quantidade utilizada pelo paciente. Deve-se realizar eletrocardiograma e troponina em caso de suspeita de síndrome coronariana.

Manejo

Na intoxicação por canabinoides, deve-se realizar o controle dos sintomas. Em caso de disforia, deve-se colocar o paciente em um ambiente calmo e com iluminação baixa, visando diminuir os estímulos. Em caso de ansiedade, agitação ou taquicardia, pode-se utilizar benzodiazepínicos. Sintomas psicóticos devem ser controlados com o uso de antipsicóticos. Em caso de exacerbação de asma, deve ser realizado o manejo habitual de crise asmática; da mesma forma, deve ser realizado o manejo habitual de síndrome coronariana aguda, no caso de sua ocorrência.

Toda suspeita de intoxicação ou intoxicação confirmada por canabinoides deve ser notificada (CID 10: F12.0; F12.1; F12.2).

ETANOL

O etanol é a droga mais utilizada no mundo, com propriedades depressoras do sistema nervoso central. É lícita e restrita a maiores de 18 anos, porém não é incomum o uso por menores de idade. Além de bebidas alcoólicas, é encontrado em medicamentos e perfumes e usado como combustível de automóveis.

Apresenta 80-90% de absorção no trato gastrointestinal, sendo absorvido em cerca de 60 minutos. É metabolizado no fígado pela via das desidrogenases, via sistema oxidativo microssomal e via peroxidase-catalase. Atua potencializando a ação do GABA, neurotransmissor inibitório no sistema nervoso central, e bloqueando os receptores NMDA de glutamato, neurotransmissor excitatório. Além disso, inibe a gliconeogênese, predispondo o paciente ao risco de hipoglicemias.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da intoxicação aguda por etanol dependem do nível sérico e da tolerância do paciente e estão descritas na Tabela 6.

Diagnóstico

O diagnóstico da intoxicação aguda se baseia na exposição associada a manifestações clínicas compatíveis. Para auxiliar o diagnóstico, pode-se medir a alcoolemia sérica. Os pacientes intoxicados por etanol podem apresentar hálito etílico, ajudando na elucidação.

Na intoxicação aguda, deve-se solicitar, na admissão, a glicemia capilar e sérica, tanto pelo risco de hipoglicemia como para ajudar no diagnóstico diferencial. Além disso, hemograma, eletrólitos (incluindo cálcio e magnésio), gasometria, função hepática e renal e eletrocardiograma (risco de arritmias) devem ser solicitados. A presença de acidose metabólica com ânion gap aumentado também favorece o diagnóstico.

TABELA 6 Manifestações da intoxicação de acordo com a alcoolemia

Nível sérico	Manifestações clínicas
50-150 mg/dL	Diminuição de reflexos, visão borrada, verborragia, excitação ou depressão mental
150-300 mg/dL	Ataxia, confusão, logorreia, hipoglicemia
300-500 mg/dL	Incoordenação motora, hipotermia, hipoglicemia, torpor, convulsões, distúrbios hidroeletrolíticos
> 500 mg/dL	Coma, falência respiratória, colapso hemodinâmico, óbito

Manejo

Inicialmente, deve-se realizar a estabilização clínica. O paciente intoxicado agudamente por etanol pode se apresentar com rebaixamento do nível de consciência, incapacidade de proteção de vias aéreas e eventual necessidade de intubação orotraqueal, sempre com a indução por sequência rápida. Além disso, deve-se realizar expansão volêmica e fazer uso de drogas vasoativas, em caso de hipotensão.

Se hipoglicemia, recomenda-se a correção rápida com 5 ampolas de glicose a 50% (0,5-1,0 mg/kg em crianças) até a correção e manter o paciente com soro glicosado a 5%. Na ocorrência de convulsões, administram-se 5-10 mg de diazepam endovenoso (0,2-0,5 mg/kg em crianças), repetindo a dose a cada 5 minutos (máximo de 30 mg em adultos, 10 mg em crianças maiores de 5 anos e 5 mg em menores de 5 anos), se necessário. Na indisponibilidade de acesso venoso, a opção é 10-15 mg de midazolam intramuscular (0,2 mg/kg em crianças). Corrige-se a desidratação com soro fisiológico 0,9%.

Em todo paciente com intoxicação aguda por etanol, deve-se realizar a profilaxia de encefalopatia de Wernicke, com a administração de 100 mg de tiamina endovenosa ou via oral (50 mg em crianças).

Toda suspeita de intoxicação ou intoxicação confirmada por etanol deve ser notificada (CID 10: F10.0; F10.1; F10.2). Em caso de intoxicações acidentais ou óbito, deve ser notificada como CID 10: T51.0.

METANOL

O metanol é um álcool utilizado como adulterante em combustíveis de automóvel e bebidas alcoólicas, fluidos, limpadores de para-brisas, matéria-prima para fabricação de biodiesel e como solvente. É rapidamente absorvido após ingesta oral e tem dose letal de 30-240 mL. Atualmente, é a principal causa de intoxicação por álcoois.

Ao ser absorvido, é transformado em formaldeído pela enzima álcool-desidrogenase e posteriormente transformado em ácido fórmico pela enzima aldeído-desidrogenase. Os produtos da sua

transformação são responsáveis pela ocorrência de acidose metabólica e por lesões no nervo óptico e no sistema nervoso central.

Manifestações clínicas

O quadro inicial é semelhante ao da intoxicação por etanol, cursando com ataxia, desinibição e sedação, podendo ser acompanhado de dor abdominal, náusea, vômitos, cefaleia, taquicardia e hipotensão. Após 12-24 horas, iniciam-se acidose metabólica, taquipneia, hipotensão, taquicardia, arritmias, convulsões, rebaixamento do nível de consciência e injúria renal aguda. Além disso, é comum o paciente apresentar alterações visuais como diplopia, visão borrada, diminuição da acuidade e cegueira. Ao exame do fundo de olho, podemos encontrar midríase, hiperemia do disco óptico e papiledema. Em intoxicações graves, além das manifestações citadas, o paciente pode apresentar parkinsonismo devido à lesão dos gânglios da base.

Diagnóstico

A presença de dor abdominal, náuseas e vômitos associada a alterações visuais após a ingesta de produtos que potencialmente contêm metanol deve levantar a suspeita de intoxicação por esse álcool. Para confirmar o diagnóstico, pode-se realizar a dosagem sérica de metanol. A presença de acidose metabólica com ânion gap aumentado, *gap* osmolar aumentado, necrose e/ou hemorragia bilateral de putâmen e gânglios da base em exame de imagem de crânio também favorecem o diagnóstico.

Em toda suspeita de intoxicação, além dos exames citados, deve-se colher glicemia e eletrólitos (incluindo cálcio e magnésio), avaliar função hepática e renal e realizar hemograma e eletrocardiograma.

Manejo

O paciente deve ser monitorizado no departamento de emergência devido à alta letalidade e à alta ocorrência de complicações. Inicialmente, procede-se a estabilização clínica. Deve-se realizar expansão volêmica e administrar drogas vasoativas em caso de hipotensão. Se rebaixamento do nível de consciência e incapacidade de proteção de via aérea, é necessário realizar a intubação orotraqueal. Nesse caso, deve-se performar sempre a sequência rápida de intubação. Caso pH < 7,30, corrige-se a acidose com bicarbonato de sódio endovenoso (agressivamente se pH < 7,00). O paciente pode apresentar distúrbios eletrolíticos (hipocalcemia, hipomagnesemia), que devem ser corrigidos prontamente.

O antídoto disponível no Brasil para a intoxicação por metanol é o etanol. O etanol satura a enzima álcool-desidrogenase, diminuindo a formação dos metabólitos tóxicos do metanol. Prescreve-se dose de ataque de 0,8 g/kg de etanol absoluto endovenoso em 1 hora, seguida de manutenção de 130 mg/kg/h de etanol absoluto (150 mg/kg/h em etilistas crônicos). Em caso de hemodiálise, aumenta-se a dose para 250-350 mg/kg/h. O etanol deve ser diluído em uma solução a 10% com soro glicosado 5%. Outro antídoto, ainda não disponível no Brasil, é o fomepizol, cuja posologia é de 15 mg/kg em 30 minutos, seguido de 4 doses de 10 mg/kg a cada 12 horas por 48 horas. As indicações do uso de antídoto são:

- Pacientes sintomáticos, com possível exposição a metanol e ânion gap maior que 12 e/ou *gap* osmolar maior que 10.
- Concentração sérica de metanol maior que 20 mg/dL, com ausência de nível sérico de etanol.

Além do antídoto, pode-se utilizar ácido fólico 1 mg/kg (até 50 mg) diluído em 100 mL de soro glicosado a 5% a cada 4 horas. O ácido fólico aumenta a transformação do ácido fórmico em gás carbônico e água. Outra medida de eliminação é a hemodiálise, recomendada em pacientes com acidose metabólica grave, alterações visuais, injúria renal aguda, instabilidade hemodinâmica refratária, distúrbios eletrolíticos refratários e nível sérico de metanol maior que 50 mg/dL. A realização de hemodiálise não exclui a realização das outras medidas citadas neste texto.

O uso de carvão ativado ou a realização de lavagem gástrica são contraindicados na intoxicação por metanol.

Toda suspeita de intoxicação ou intoxicação confirmada por metanol deve ser notificada (CID 10: T51.1).

ETILENOGLICOL

O etilenoglicol é um álcool utilizado na produção de tintas, resinas, vernizes, líquidos de arrefecimento de motores e fluidos anticongelantes. Apresenta boa absorção via oral e sua dose letal é estimada em 1,4 mL/kg.

O etilenoglicol é transformado em glicoaldeído pela enzima álcool-desidrogenase e posteriormen-

te transformado em ácido glicólico, ácido oxálico, glicina e alfa-hidroxi-betacetoadipato pela enzima aldeído-desidrogenase. Esses metabólitos, juntos com o ácido láctico, são responsáveis pela acidose metabólica com ânion gap aumentado. O oxalato se liga ao cálcio, formando oxalato de cálcio, que se precipita nos túbulos renais, podendo levar à injúria renal aguda após 24-72 horas da ingesta e à hipocalcemia.

Manifestações clínicas

O início da intoxicação é semelhante ao da intoxicação por etanol; porém, após 4-12 horas (mais precocemente que o metanol), inicia-se a acidose metabólica com ânion gap aumentado, podendo cursar com hiperventilação, convulsões, coma, arritmias, edema agudo de pulmão e edema cerebral. Diferentemente da intoxicação por metanol, não há alterações visuais e o exame de fundo de olho é normal. A urina encontra-se fluorescente e, no exame de sedimento urinário, há a presença de cristais de oxalato de cálcio.

Diagnóstico

O diagnóstico segue o mesmo princípio da intoxicação por metanol, diferindo apenas pelo fato de que, nesse caso, deve-se realizar a dosagem sérica de etilenoglicol. O exame de sedimento urinário pode apresentar cristais de oxalato de cálcio e, se a urina for observada com uma lâmpada de luz ultravioleta, pode apresentar coloração esverdeada. Diferentemente da intoxicação por metanol, o exame de imagem de crânio não apresenta alterações.

Manejo

O manejo é semelhante ao de intoxicação por metanol, inclusive nas indicações de hemodiálise, com o mesmo nível sérico (50 mg/dL de etilenoglicol). Em vez do uso de ácido fólico, na intoxicação por etilenoglicol, utilizam-se tiamina e piridoxina 100 mg endovenoso (ambas), de 6/6 horas como medida de aumento de eliminação.

Toda suspeita de intoxicação ou intoxicação confirmada por etilenoglicol deve ser notificada (CID 10: T51.8).

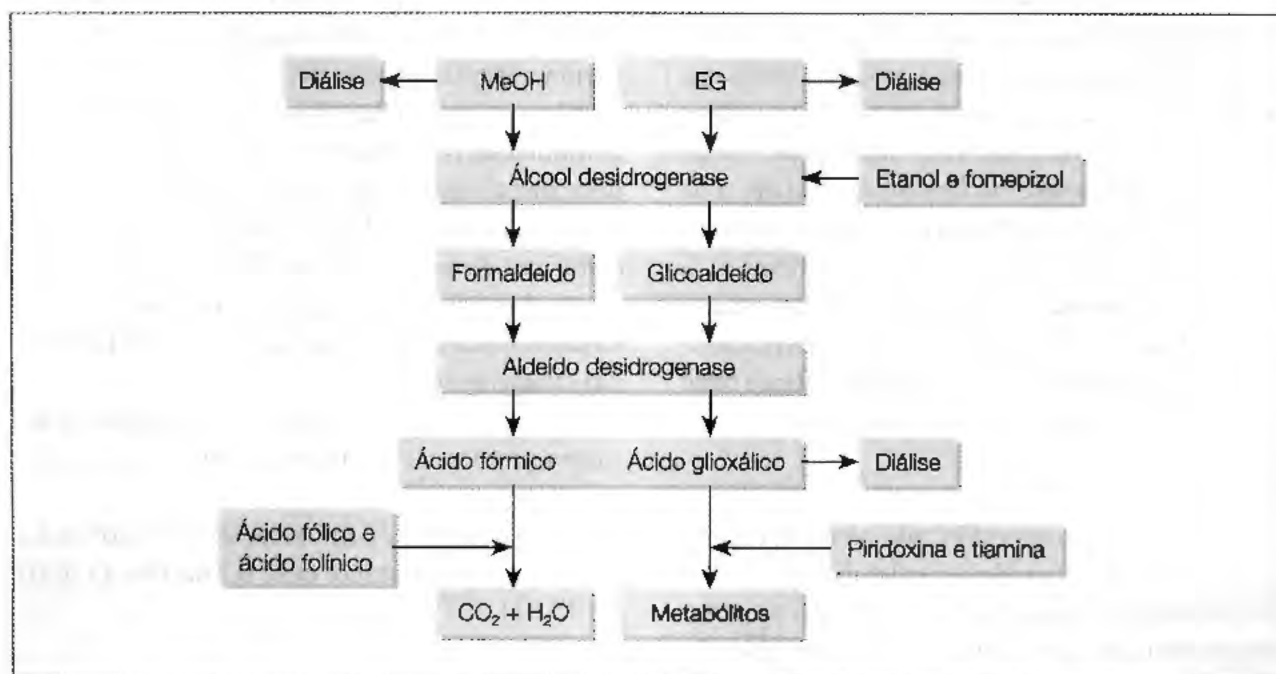


FIGURA 1 Esquematização da fisiopatologia e intervenções nas intoxicações por álcoois tóxicos.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Arnold TC, Ryan ML. Acute amphetamine and synthetic cathinone ("bath salt") intoxication. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 15 jul. 2018.
2. Delgado J. Intoxication from LSD and other common hallucinogens. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 15 jul. 2018.
3. Fantegrossi WE, Murnane KS, Reissig CJ. The behavioral pharmacology of hallucinogens. Biochem Pharmacol. 2008;75(1):17. Epub 2007 jul. 20.
4. Hoffman RJ. MDMA (ecstasy) intoxication. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 15 jul. 2018.
5. Jouanjus E, Lapeyre-Mestre M, Micallef J, French Association of the Regional Abuse and Dependence Monitoring Centres (CEIP-A) Working Group on Cannabis Complications. Cannabis use: signal of increasing risk of serious cardiovascular disorders. J Am Heart Assoc. 2014;3(2):e000638. Epub.
6. Mittleman MA, Lewis RA, Maclure M, Sherwood JB, Muller JE. Triggering myocardial infarction by marijuana. Circulation. 2001;103(23):2805.
7. Nelson L, Odujebe O. Cocaine: Acute intoxication. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 15 jul 2018.
8. Nelson L. Cocaine: acute intoxication. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 1 ago. 2018.
9. Nichols DE. Hallucinogens. Pharmacol Ther. 2004;101(2):131.
10. Sivilotti MLA. Methanol and ethylene glycol poisoning. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 2 ago. 2018.
11. Wang GS. Cannabis (marijuana): Acute intoxication. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 15 jul. 2018.

110

Abordagem específica das intoxicações por fármacos

Thiago Vicente Pereira
Clécio Francisco Gonçalves
Rodrigo Antonio Brandão Neto
Lucas Oliveira Marino

Pontos importantes

- A intoxicação por tricíclicos apresenta elevada morbimortalidade. O eletrocardiograma (ECG) é preditor de complicações. Se QRS > 100 ms, indica-se bicarbonato de sódio 8,4% 1-2 mEq/kg EV em *bolus*.
- Na intoxicação por paracetamol, deve ser prescrita N-acetilcisteína preferencialmente dentro de até 8 horas após a ingesta, caso o nível sérico de acetaminofeno esteja acima da linha de tratamento do normograma de Rumack-Matthew.
- As intoxicações agudas pelo lítio em geral são menos graves devido à penetração lenta da droga no sistema nervoso central, predominando sintomas gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal).
- Apesar do flumazenil ser um antagonista amplamente disponível aos benzodiazepínicos (BZD), não se recomenda de rotina, em especial nos usuários crônicos de BZD, devido ao risco de precipitar grave síndrome de abstinência e diminuir o limiar convulsivo.
- Na intoxicação por fenitoína, as manifestações neurológicas são proporcionais ao nível sérico. Fenitoinemia < 30 mg/L é usualmente assintomática.
- Em intoxicações por ácido valproico, indica-se remoção extracorpórea com hemodiálise intermitente se houver níveis séricos > 1.300 mg/L, choque ou edema cerebral.
- As prioridades na condução da intoxicação por opioides são a restauração da oxigenação e ventilação, seguidas de potencial reversão com naloxone.
- Aos pacientes intoxicados por antipsicóticos com intervalo QT prolongado (> 500 milissegundos) indica-se a reposição de bicarbonato 1-2 mEq/kg.
- Na intoxicação por betabloqueador, o glucagon é o tratamento de escolha no paciente com bradicardia sintomática e hipotensão. A dose inicial é de 2-5 mg em *bolus* lento. A ausência de melhora em 10 min implica em provável ineficácia em segunda dosagem.
- Na intoxicação por bloqueadores de canais de cálcio, após a administração de cristaloides, o tratamento de primeira linha é a infusão de cálcio. O efeito é breve e pode requerer nova administração em 15-20 min, até o máximo de 4 doses.
- A alcalinização urinária deve ser iniciada assim que possível em pacientes intoxicados por salicilatos com sintomas clínicos leves e pH < 7,3 ou sintomas moderados. A hemodiálise é uma medida efetiva para clareamento do salicilato.

ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS E TETRACÍCLICOS

Introdução

Os antidepressivos, de forma geral, são causas comuns de intoxicação por drogas prescritas nos países em desenvolvimento. Em regiões desenvolvidas, a exemplo do Reino Unido, reportou-se que 18% dos óbitos por intoxicação se deveram aos tricíclicos. Estatísticas americanas apontam que 5% das exposições tóxicas em 2015 relatadas por centros de intoxicações são decorrentes de antidepressivos, sendo que 40% dos óbitos por intoxicações relacionadas a essa classe de droga foram causados por tricíclicos, especialmente a amitriptilina.

Um estudo de caso-controle demonstrou como fatores de risco para intoxicação os níveis plasmáticos tóxicos de tricíclicos (> 450 µg/dL de amitriptilina ou > 250 µg/dL de nortriptilina), a dosagem maior ou igual a 150 mg, o sexo feminino e uso concomitante de fluoxetina e paroxetina.

Entre os medicamentos mais comumente utilizados estão amitriptilina, imipramina, nortriptilina, bupropiona e mirtazapina. Eles apresentam uma grande biodisponibilidade oral e a maior

parte dos efeitos tóxicos atinge um pico de ação por volta das primeiras 6 horas. Doses acima de 10-20 mg/kg apresentam risco de morte (complicações cardiovasculares e neurológicas graves). São drogas altamente lipofílicas rapidamente distribuídas ao coração, cérebro, fígado e rins, onde as concentrações tissulares se apresentam em relação às plasmáticas na ordem de 10:1. A meia-vida é longa e imprevisível (a maioria varia de 7-58 horas), maior em idosos. Devido ao baixo índice terapêutico, pequenos incrementos no nível sérico acima do *range* terapêutico podem resultar em toxicidade.

Quadro clínico

O mecanismo de ação envolve a inibição da recaptação pré-sináptica de vários neurotransmissores, de tal forma que o quadro clínico pode ser bastante variável dependendo da quantidade da droga ingerida e do mecanismo de ação predominante:

- Bloqueio dos receptores de acetilcolina (síndrome anticolinérgica): taquicardia, pele seca e quente, sedação e coma.
- Bloqueio dos canais de sódio: depressão miocárdica, prolongamento do QRS, podendo levar a taquiarritmias graves.
- Bloqueio dos receptores alfa-adrenérgicos: hipotensão.
- Bloqueio da recaptação da noradrenalina, serotonina e dopamina: convulsões, taquicardia.

A intoxicação pode ser decorrente de ingesta aguda (intencional ou acidental), erros de posologia ou dispensação em farmácia, toxicidade crônica ou interações medicamentosas. Assim, complicações graves também podem ocorrer em doses menores, especialmente em pacientes com comorbidades, cointoxicações ou com alguns tricíclicos específicos (nortriptilina, desipramina, trimipramina).

Frequentemente os pacientes se apresentam no departamento de emergência oligossintomáticos, porém a toxicidade cardiovascular e ao sistema nervoso central ameaçadora à vida pode ocorrer, em média dentro de 1-2 horas pós-ingesta. Normalmente, nas intoxicações moderadas, observamos o predomínio de efeitos anticolinérgicos (pele e mucosas secas e quentes, hipertensão, midríase, retenção urinária, confusão mental etc.). Com a ingestão de doses maiores podem surgir as demais manifestações, com predomínio de efeitos cardiovasculares (hipotensão, arritmias) e neurológicos (convulsões). Entre as manifestações cardiovasculares, a taquicardia sinusal é a mais comum. Os prolongamentos dos intervalos PR, QRS e QT podem ocorrer tanto no contexto de dosagens tóxicas quanto terapêuticas. Distúrbios de condução elétrica do coração (fibrilação ventricular, taquicardia ventricular, bradiarritmias etc.) são causa importante de óbito precoce nesses pacientes. Arritmias ventriculares e fibrilações chegam a acometer 4% dos casos.

Quanto às manifestações do SNC, destacam-se a alteração do nível de consciência em diversos níveis (*delirium*, agitação, psicose, letargia e coma) e convulsões, reportadas em 4% dos casos, habitualmente precoces (primeira 1,5 hora da admissão), breves (< 2 minutos) e de resolução espontânea sem terapia específica (o estado de mal epiléptico é incomum).

Diagnóstico

O diagnóstico de intoxicação por tricíclicos e tetracíclicos é essencialmente clínico. A suspeita deve ser levantada em todo paciente inconsciente com história de doença psiquiátrica, dor crônica, que utiliza a droga ou nos casos de alteração de nível ou conteúdo de consciência associada a sintomas anticolinérgicos (mucosas e pele secas, rubor, taquicardia, convulsão). A avaliação dos níveis séricos da droga não é amplamente disponível, além de ser pouco útil para o manejo e tratamento, uma vez que não se correlaciona bem com os achados clínicos.

Algumas alterações eletrocardiográficas podem suscitar a suspeita de intoxicação por tricíclicos, a saber: 1) prolongamento do intervalo QRS; 2) onda R em aVR maior que 3 mm; e 3) onda R em aVR maior que a onda S. Seriar o eletrocardiograma é apropriado, uma vez que alguns achados se associam a um maior risco de desenvolvimento de complicações: QRS > 100 ms (maior preditor), QTc > 430 ms e R/S > 0,7 em aVR.

Entre os diagnósticos diferenciais podemos pensar em intoxicação por carbamazepina e difenidramina pela associação de sintomas anticolinérgicos, rebaixamento do sistema nervoso central (SNC) e alterações eletrocardiográficas. Outras condições, como hipoglicemia, distúrbios hidroeletrolíticos e distúrbios neurológicos, também devem ser avaliadas.

TABELA 1 Exames complementares solicitados na suspeita diagnóstica e monitorização das intoxicações por tricíclicos e tetracíclicos

Exames	Observações
Gasometria	■ Avaliação inicial para acidose; repetir para monitorização do tratamento ■ Amostra venosa é aceitável quando não há hipóxia ou hipoventilação
Eletrocardiograma (ECG)	■ Alguns pacientes apresentam duração do QRS normal na apresentação e o alargam horas após ■ O QTc prolongado pode persistir por mais de 72 horas ■ ECG seriado para monitorização de achados de alto risco: QRS > 100 ms; QTc > 430 ms e R/S > 0,7 em aVR ■ O ECG é preferível ao nível sérico da droga para predição de complicações
Triagem toxicológica urinária qualitativa	■ Utilidade limitada: suspeita de abuso em pacientes pediátricos e para fins legais e forenses ■ Sujeito a muitos falso-positivos: carbamazepina, ciclobenzaprina, quetiapina, difenidramina, hidroxizine
Imagem	■ Raio X de tórax pode ser útil na detecção de edema pulmonar ■ São achados descritos na tomografia de crânio: infarto cerebral, herniação uncal, edema cerebral
Triagem toxicológica sérica	■ Suspeita de intoxicação por substância desconhecida demanda avaliação de eletrólitos, osmolaridade, função renal ■ Alguns autores recomendam dosagem de nível sérico de acetaminofeno, salicilato e etanol

Manejo e tratamento

O manejo inicial inclui as medidas de suporte: monitorização, suporte de oxigênio e intubação orotraqueal se necessário, exames laboratoriais, correção de eventuais distúrbios hidroeletrolíticos e eletrocardiografia contínua, preferencialmente. A intoxicação por tricíclicos retarda o esvaziamento gástrico e pode causar vômitos e alto risco de aspiração, especialmente em pacientes com rebaixamento do nível de consciência. Portanto, o limiar para decisão de intubação orotraqueal deve ser baixo. Não há evidências de que fluidos contrabalancem a hipotensão induzida pelos tricíclicos (depressão miocárdica e redução da resistência vascular sistêmica), porém, devido ao racional fisiológico, *bolus* de cristaloide é terapia de primeira linha no paciente hipotenso.

Recomenda-se a descontaminação gástrica com carvão ativado se a ingestão tiver ocorrido em menos de 1-2 horas e a capacidade de proteção de via aérea esteja preservada, na dose de 1 g/kg (máximo de 50 g). Não se indica a intubação orotraqueal no intuito de se administrar o carvão, além de ser contraindicado na presença de obstrução intestinal, íleo ou suspeita de perfuração. Irrigação intestinal e carvão em múltiplas doses não se associaram à melhora de desfechos. A lavagem gástrica pode ser considerada somente em intoxicações ameaçadoras à vida, contudo, alguns autores a contraindicam no contexto de arritmia devido ao aumento do tônus vagal.

A prescrição de bicarbonato de sódio é amplamente utilizada na prática, porém a evidência de benefício provém de séries de casos, coortes retrospectivas e estudos experimentais. O GEMNet (*Guidelines in Emergency Medicine Network*) recomenda a alcalinização sérica (alvo de pH entre 7,45-7,55) em pacientes com arritmias ou hipotensão, mesmo na ausência de acidose. Orienta considerar a prescrição se QRS > 100 ms. Administra-se bicarbonato de sódio 8,4% 1-2 mEq/kg EV em *bolus*. A ausência de resposta após 5 minutos demanda nova dose. Se há estreitamento do QRS, é preciso considerar a manutenção com 150-250 mL/h de soro bicarbonatado (150 mL $NaHCO_3$ 8,4% + 1.000 mL SG 5%), objetivando pH entre 7,5 e 7,55 e mantendo monitorização seriada de gasometrias. A infusão pode ser mantida por 12-24 horas após o retorno do QRS ao normal.

Se houver convulsões, administrar benzodiazepínicos (diazepam 5 mg EV) até ocorrer o controle das crises. Considerar barbitúricos e bloqueadores neuromusculares se houver refratariedade. Recomenda-se não utilizar fenitoína, por possível interação medicamentosa e intensificação das anormalidades de condução.

Nos pacientes com arritmia não responsiva ao bicarbonato, orienta-se administrar sulfato de magnésio. Não há dose padronizada, mas sugere-se 1-2 g em 15 minutos, endovenoso.

Emulsões lipídicas têm sido utilizadas no intuito de se contrapor aos efeitos tóxicos de medicações lipofílicas, como é o caso dos tricíclicos. Considera-se em pacientes que se mantêm instáveis

a despeito da administração de bicarbonato ou que estejam em parada cardiorrespiratória (PCR) sustentada. Sugere-se consulta ao centro de intoxicações antes da prescrição. A dose recomendada é de 1,5 mL/kg em *bolus* da emulsão lipídica a 20%, repetir a cada 5 minutos até estabilidade cardiovascular. Pode-se manter infusão de 0,25 mL/kg/min por 30-60 min até a dose máxima de 12 mL/kg.

A utilização de fisostigmina para manejo de síndrome anticolinérgica é contraindicada na intoxicação por tricíclicos, devido a relatos de PCR em assistolia. Mesmo se a intoxicação for associada a benzodiazepínicos, o flumazenil também é contraindicado por reduzir o limiar convulsivo.

Todos os casos suspeitos devem ser notificados (CID: T43.0 – Intoxicação por antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos).

Referenciamento

Os *guidelines* da AAPCC (American Association of Poison Centers) recomendam o referenciamento a departamento de emergência (DE) de pacientes com intoxicação por tricíclicos e em todos os pacientes cujo ECG pré-hospitalar tenha QRS > 100 ms, evidente tentativa de automutilação, vítimas de administração maliciosa da droga, ou indivíduos sintomáticos (fraqueza, sonolência, tontura, tremor, palpitações). Considera-se, ainda, em caso de idade < 6 anos, coingestão de outras drogas ou condições de base potencialmente exacerbáveis (convulsões, arritmias). Em relação à quantidade ingerida, orienta-se encaminhamento ao DE em qualquer dosagem maior que a máxima terapêutica ou maior que a mínima dose tóxica (2,5 mg/kg para nortriptilina e desipramina e 5 mg/kg para os demais). O encaminhamento ao DE é desnecessário em pacientes assintomáticos cujos intervalo da ingesta não intencional e ligação para o centro de intoxicações seja maior que 6 horas.

Nos casos de toxicidade grave (p. ex., frequência cardíaca [FC] > 120 bpm e QTc > 480 ms), recomenda-se manter monitorização cardíaca por 24 horas após melhora hemodinâmica, eletrocardiográfica e do nível de consciência. A alta é segura em pacientes assintomáticos, estáveis e sem alterações no ECG após 6 horas pós-ingesta.

ANTIDEPRESSIVOS SEROTONINÉRGICOS

Introdução

Os inibidores seletivos da receptação de serotonina (ISRS) foram introduzidos no tratamento da depressão no final dos anos 1980. São medicamentos que inibem a recaptação de serotonina no SNC, sistema nervoso periférico e plaquetas, estimulando os receptores serotoninérgicos. Os mais conhecidos são fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram e escitalopram. Quando comparados aos tricíclicos, são mais seguros, necessitando de doses muito elevadas (quase 10 vezes a dose terapêutica) para que haja sintomas de intoxicação.

O quadro pode ser agravado pelo uso concomitante de substâncias que aumentam o nível de serotonina, como inibidores da monoaminoxidase, os próprios tricíclicos, opioides, anfetaminas, sibutramina, ecstasy, cocaína, crack e LSD. Foram reportados em 2015, nos centros de intoxicações norte-americanos, mais de 52.000 casos de ingestas, porém somente 114 desfechos maiores e três óbitos. A intoxicação isolada geralmente é oligossintomática, porém em casos mais graves podem ocorrer síndrome serotoninérgica, convulsões, depressão do SNC e anormalidades cardíacas.

Os ISRSs são rapidamente absorvidos e atingem pico sérico dentro de 6 horas. A maioria possui elevada ligação a proteínas e longa meia-vida de eliminação, com atividade biológica sustentada pelos metabólitos ativos. O metabolismo é hepático, pelo sistema citocromo P450, e os metabólitos são excretados por via renal.

Quadro clínico

Pacientes com ingesta intencional desenvolvem maior toxicidade que os casos com exposição acidental. É importante, portanto, questionar o contexto da ingestão, sempre com a ressalva de que a informação proveniente do paciente é pouco confiável e necessita de confirmação.

Os ISRSs, com exceção do citalopram e do escitalopram, possuem larga janela terapêutica: ingestas de até 30 x a dose total diária tipicamente produzem sintomas menores, enquanto ingestas de 50-75 x podem cursar com vômitos, depressão leve do nível de consciência e tremores. Casos fatais foram reportados com doses absurdamente elevadas (150 x a dose diária) ou em cointoxicações (p. ex., álcool ou benzodiazepínicos).

As principais manifestações clínicas são ataxia e letargia nos casos leves, seguidas de bradicardia, hipotensão, rebaixamento do nível de consciência e coma nos casos mais graves. A síndrome serotoninérgica é incomum (10-14%) e quando presente tende

a não ser grave, exceto em casos de cointoxicação com outras drogas serotoninérgicas. Trata-se de uma condição clínica secundária à excessiva estimulação de receptores 5-HT1A e 5-HT2A tipicamente causada pela combinação de duas ou mais medicações serotoninérgicas, caracterizada pela tríade:

- Alterações do estado mental: agitação, ansiedade, confusão mental e hipomania.
- Instabilidade autonômica: taquicardia, hipertensão, sudorese, hipertermia e midríase.
- Hiperatividade neuromuscular: hiper-reflexia, mioclonias, rigidez e tremores.

A incidência de crises convulsivas é baixa, de 1-2%, e em geral são curtas e autolimitadas. Ao contrário dos antidepressivos tricíclicos, os ISRSs geralmente não se associam a cardiotoxicidade significativa, como QRS largo e arritmias ventriculares, bem como a sintomas anticolinérgicos, sedação ou hipotensão.

Diagnóstico

O diagnóstico, assim como na maior parte das intoxicações, é clínico. O nível sérico de drogas é de pouco valor diagnóstico e terapêutico. Sugere-se realizar eletrocardiograma na entrada, principalmente tratando-se de intoxicação por citalopram ou escitalopram e, se houver alargamento do intervalo QTc, manter o paciente monitorizado. Além disso, nos casos graves, monitorar CPK e mioglobinúria (risco de rabdomiólise), função renal, função hepática, hemograma, coagulograma e D-dímero (risco de coagulação intravascular disseminada [CIVD]).

Entre os diagnósticos diferenciais estão intoxicações por outros antidepressivos, antipsicóticos, síndrome neuroléptica maligna e outras condições clínicas (hipoglicemia, distúrbios hidroeletrolíticos e distúrbios neurológicos).

Manejo e tratamento

A maior parte dos casos de intoxicação por ISRS não apresenta sintomas graves e necessita, portanto, apenas de medidas de suporte. Vítimas de exposições acidentais menores, assintomáticas, podem ser observadas no domicílio. Pacientes com intoxicação por citalopram ou escitalopram devem ser monitorizados por pelo menos 6 horas devido à presença de metabólitos tóxicos.

A descontaminação gastrointestinal com carvão ativado é indicada na dose de 1 g/kg (máximo de 50 g) se a ingesta tiver ocorrido em menos de 1-2 horas e houver capacidade de proteção da via aérea. Não há benefício na estratégia de múltiplas doses.

Se houver taquicardias com QRS alargado, administrar bicarbonato de sódio 1-2 mEq/kg em *bolus*, em esquema semelhante ao da intoxicação por tricíclicos. Todos os pacientes com intervalo QTc alargado necessitam de ECG seriado. Neste ínterim, recomenda-se monitorização cardíaca contínua para exclusão de arritmias ventriculares. Esse risco é maior com agentes que possuem metabólitos cardiotóxicos, como o citalopram. Se intervalo QTc > 560 ms ou presença de outros fatores de risco para *torsades des pointes* (história prévia de *torsades*, bradicardia e extrassístoles ventriculares frequentes), convém administrar sulfato de magnésio 2 g EV em 2 min (repetir após 10-15 minutos se necessário). Se houver efeito clínico evidente, considerar infusão contínua de magnésio a 2-10 mg/min até que QTc < 500 ms. Um novo ECG deve ser obtido a cada 4-8 horas até a normalização (< 440 ms). Os pacientes que não serão internados necessitam de um ECG antes da alta para assegurar intervalos normais.

Os pacientes podem ser encaminhados ao psiquiatra após 4-6 horas de observação casos estejam assintomáticos e não tenham desenvolvido alterações eletrocardiográficas, sobremaneira QTc prolongado. Ingestas maciças (150 x a dose diária) demandam admissão por 24 horas e monitorização cardíaca contínua. Devido ao maior potencial cardiotóxico dos metabólitos do citalopram e escitalopram, os pacientes devem ter um ECG após 6 horas da ingesta. O prolongamento do QTc ou QRS em relação ao ECG admissional indica internação para monitorização contínua até normalização.

O manejo da síndrome serotoninérgica inclui: resfriamento corporal com medidas físicas; se temperatura central > 41°C, prosseguir com intubação orotraqueal + sedação com benzodiazepínicos e bloqueadores neuromusculares; nos casos refratários, utilizar antagonistas da serotonina (ciproeptadina 12 mg VO/SNE).

Todos os casos suspeitos devem ser notificados (CID: T43.2 – Intoxicação por outros antidepressivos).

PARACETAMOL

Introdução

A intoxicação por paracetamol/acetaminofeno é pouco comum no Brasil, no entanto, sua identifi-

TABELA 2 Resumo da intoxicação por inibidores seletivos da receptação de serotonina (ISRS)

Aspectos gerais: ■ ISRSs raramente causam toxicidade significativa. Recomenda-se procurar cointoxicações caso haja manifestações graves ■ As manifestações de maior gravidade são: síndrome serotoninérgica, prolongamento do QTc e convulsões ■ O citalopram é o representante com maior potencial de cardiotoxicidade
História e exame clínico: ■ Assegurar quais as drogas ingeridas, quantidade e tempo decorrido ■ Avaliar inicialmente via aérea, respiração e circulação ■ Avaliar parâmetros característicos de síndrome serotoninérgica
Avaliação complementar: ■ ECG, gasometria, exames laboratoriais gerais. Considerar nível sérico de etanol, acetaminofeno e salicilato ■ ECG seriado se houver alargamento do QRS ou do QTc no ECG inicial. Internar se as anormalidades persistirem ■ Se houver manifestações de síndrome serotoninérgica: CPK, função renal, transaminases, coagulograma, plaquetometria, dímero-D, gasometria arterial
Tratamento: ■ Medidas de suporte geralmente são suficientes devido à mínima toxicidade da maioria dos casos ■ Carvão ativado (1 g/kg, máximo de 50 g) se < 1-2 horas e via aérea protegida ■ Tratamento de crises convulsivas com benzodiazepínico ■ Bicarbonato de sódio se QRS largo ■ Observar pacientes com QTc prolongado pelo risco de *torsades* ■ Se QTc > 560 ms, indicar $MgSO_4$ 10% 1-2 g em 2 min; repetir após 10 min se necessário. Considerar infusão contínua

CPK: creatinofosfoquinase; ECG: eletrocardiograma.

cação precoce é de extrema importância, dada a sua potencial gravidade. Trata-se de uma medicação com efeitos analgésicos de ação central e propriedades anti-inflamatórias mínimas. Sua metabolização é predominantemente hepática e sua excreção é renal. O pico de concentração sérica acontece por volta de 4 horas após a ingestão.

Estatísticas americanas apontam a intoxicação por paracetamol como a causa de 42% dos casos de falência hepática aguda, com base em registro de mais de 700 pacientes. Representa 4% dos óbitos por intoxicação relacionada a fármacos, com quase 500 mortes por ano nos Estados Unidos.

São possíveis fatores que aumentam o risco de hepatotoxicidade induzida pelo acetaminofeno: idade > 40 anos, estoques reduzidos de glutationa (má nutrição, jejum, doença hepática crônica), *upregulation* do citocromo P450 (abuso crônico de álcool, medicações como isoniazida, rifampicina, fenobarbital), combinação com opioides, ingesta aguda de álcool (dentro de 8 horas da dose de acetaminofeno).

As causas de *overdose* incluem: tentativa de autoextermínio com dose única; ingesta supraterapêutica repetida; ingesta de múltiplas medicações com acetaminofeno com intenção terapêutica. Doses potencialmente hepatotóxicas são ingesta única maior que 200 mg/kg ou 10 g em período menor que 8 horas. Quanto a doses repetidas excessivas, considera-se: > 200 mg/kg ou 10 g em 24 horas; > 150 mg/kg ou 6 g/dia em 48 horas; > 100 mg/kg/dia ou 4 g/dia associado a fatores de risco (gravidez, abuso crônico de álcool, jejum prolongado ou uso de isoniazida).

Após doses excessivas de paracetamol, os sistemas glicuroniltransferase e sulfoniltransferase, que habitualmente facilitam a conjugação e excreção urinária da droga, tornam-se saturados. O excedente do fármaco passa a ser metabolizado pela via do citocromo P450, da qual se origina o metabólito hepatotóxico NAPQI (N-acetil-p-benzoquinona imina), que esgota a glutationa celular. Quando cerca de 70% da glutationa está esgotada, a NAPQI liga-se a proteínas do hepatócito levando a alterações de membrana e morte celular (estresse oxidativo e necrose hepatocitária), normalmente em 24-48 horas.

Mais da metade dos pacientes com falência hepática aguda desenvolvem injúria renal (IRA, síndrome hepatorrenal). Geralmente a IRA ocorre após o pico de lesão hepática. A intoxicação por paracetamol também está associada a maior risco de pancreatite aguda, principalmente em paciente entre 35-49 anos e com comorbidades como hepatite C, doença hepática alcoólica, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Mais de 90% dos casos de intoxicação por acetaminofeno apresentam completa recuperação quando conduzidos adequadamente. A sobrevida reportada em casos com hepatotoxicidade é de 75-80% quando a N-acetilcisteína (NAC) é administrada nas primeiras 12 horas da ingesta e de 48% sem a administração do antídoto. O risco de hepatotoxicidade é de < 5% quando a NAC é prescrita em 8-10 horas.

Quadro clínico

Sintomas são raros antes da iminência da falência hepática. Portanto, mesmo pacientes gravemente intoxicados são admitidos se são frequentemente assintomáticos.

A apresentação clínica é didaticamente dividida em quatro fases:

1. Primeiras 24 horas pós-ingesta: não há achados específicos precoces que indiquem toxicidade. Quando presentes, os sintomas são inespecíficos (náuseas, vômitos, dor abdominal, anorexia, letargia, diaforese. Exames laboratoriais são normais.
2. Entre 24-72 horas: sintomas podem melhorar ou mesmo desaparecer. Esperam-se anormalidades bioquímicas, como elevação de transaminases, bilirrubinas e tempo de protrombina. Uma lesão hepática progressiva pode se apresentar com dor no quadrante superior direito e hepatomegalia.
3. Entre 72-96 horas: pico da lesão hepática. Ocorre reaparecimento de náuseas e vômitos, assim como icterícia, coagulopatia, injúria renal aguda (25% dos casos), encefalopatia e manifestações do SNC (confusão, sonolência, coma).
4. Entre 96 horas-14 dias: o paciente começa a melhorar e pode apresentar recuperação total dentro de três meses; ou, na ausência de melhora, progressão com disfunção orgânica múltipla e óbito. Os pacientes com recuperação não apresentam hepatopatia crônica.

Os sintomas e os resultados laboratoriais podem variar conforme as formulações ingeridas (p. ex., associações com opioides, dose total [ingestas maciças: 500 mg/kg] – podem resultar em alteração do nível de consciência dentro de 12 horas), cointoxicações (rebaixamento do nível de consciência precoce não esperado, dentro das primeiras 48 horas), doença hepática preexistente.

Diagnóstico

O diagnóstico depende da suspeita clínica e quantificação dos níveis séricos da medicação obtidos com pelo menos 4 horas de ingestão da droga, uma vez que dosagens anteriores a esse período podem não refletir sua absorção completa. Caso o momento da ingesta seja conhecido, o resultado deve ser plotado no nomograma de Rumack-Matthew, que determina a potencial toxicidade baseada no nível sérico de acetaminofeno e horas da ingesta aguda. Caso o mecanismo da intoxicação sejam ingestões supraterapêuticas repetidas ou o momento exato seja desconhecido, deve-se usar a última hora que o paciente esteve livre de medicação, obter o nível sérico da droga e de transaminases. Neste caso, acetaminofeno < 10 mg/mL e AST e ALT normais tornam o tratamento desnecessário.

Vale ressaltar que as seguintes situações invalidam a utilização do normograma de Rumack-Matthew: > 24 horas da *overdose* aguda, momento da ingestão desconhecido e história de ingestões supraterapêuticas repetidas. Avaliar as concentrações antes de 4 horas implica em maior risco de tratamento desnecessário com N-acetilcisteína.

Alguns exames podem indicar anormalidade na função hepática, tipicamente após 24-72 horas pós-ingesta. Recomenda-se coletar em todos os pacientes com ingesta supraterapêutica repetida ou após 8-10 horas pós-*overdose* aguda. Elevações de ALT, AST, fosfatase alcalina, bilirrubinas, TP/INR merecem menção.

Outros testes são necessários para avaliar eventual necessidade de transplante hepático (critérios do King's College Hospital): pH arterial, creatinina, hemoglobina, plaquetas, amilase, lactato.

Entre os achados que indicam pior prognóstico estão: 1) tempo de protrombina (TP) superior a 2; 2) bilirrubina total > 4; 3) pH < 7,3; 4) creatinina > 3,3 mg/dL; e 5) presença de sinais de encefalopatia hepática.

Referenciamento

As recomendações de 2006 da AAPCC orientam que a triagem extra-hospitalar das intoxicações por acetaminofeno transfira o paciente com tentativa de autoextermínio ao DE, independentemente da quantidade ingerida.

Já em pacientes com ingesta não intencional, a referência é indicada àqueles com sinais de intoxicação (vômitos, dor abdominal, estado mental alterado) ou nos casos com > 10 g, > 200 mg/kg ou quantidade desconhecida. Caso a ingesta tenha ocorrido há mais de 36 horas e o indivíduo se mantenha assintomático, não é necessário o encaminhamento ao DE.

Em pacientes com ingesta supraterapêutica repetida, indica-se referenciamento ao DE se: > 200 mg/kg ou 10 g em 24 horas; > 150 mg/kg ou 6 g/dia em 48 horas; > 100 mg/kg/dia ou 4 g/dia associado a fatores de risco (gravidez, abuso crônico de álcool, jejum prolongado ou uso de isoniazida).

Uma vez no DE, considera-se manejo na UTI no caso de alteração de nível de consciência e coagulopatia (INR > 1,5).

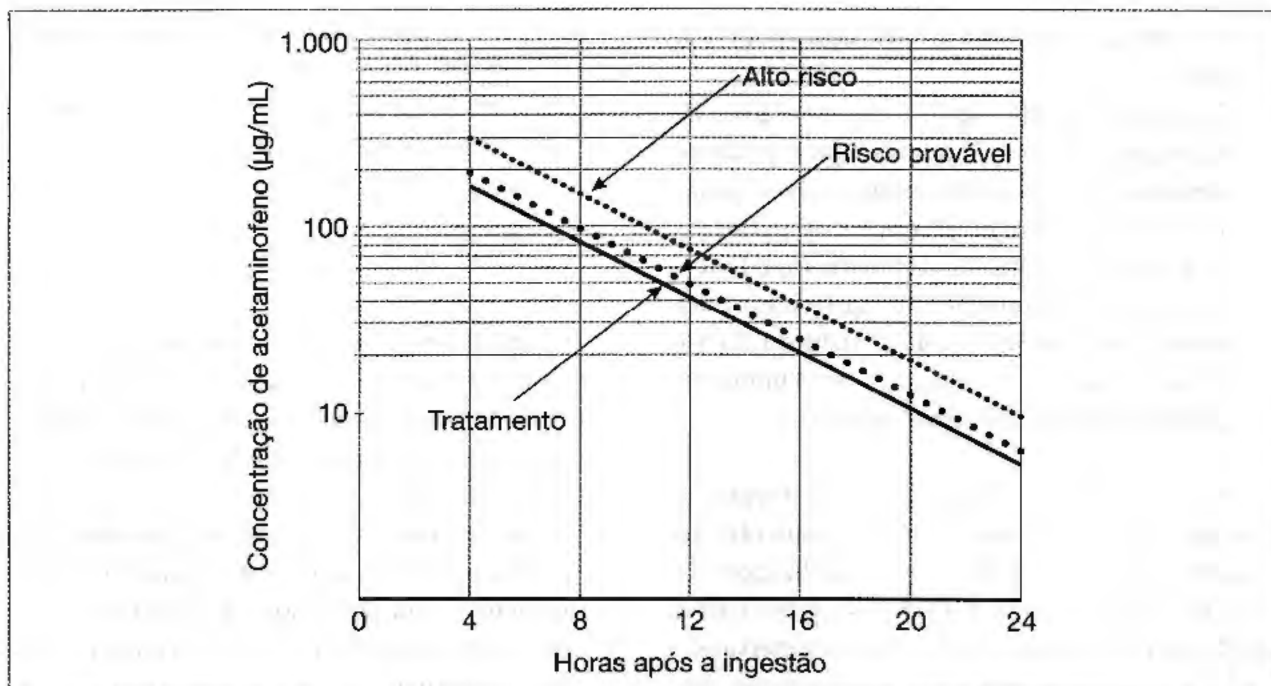


FIGURA 1 Normograma de Rumack-Matthew.
Adaptada de Rumack BH. Acetaminophen hepatotoxicity: the first 35 years. J Toxicol Clin Toxicol. 2002;40(1):3-20.

TABELA 3 Critérios adotados pelo King's College Hospital para transplante hepático

Paracetamol
▪ Sozinho, pH < 7,3 ▪ TP > 100 s + Cr > 3,4 mg% + encefalopatia graus 3 ou 4
Não paracetamol
▪ TP > 100 s (sozinho, já indica) ou 3 dos seguintes critérios: etiologia desfavorável (hepatite não A, não B, halotano, subfulminante), TP > 50 s, bilirrubina > 17,5 mg%

Adaptada de O'Grady JG et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. Gastroenterology. 1989;97:439-45. TP: tempo de protrombina.

Manejo e tratamento

A descontaminação gastrointestinal com carvão ativado é indicada se o paciente se apresenta dentro de 1-2 horas da ingestão. Alguns pacientes podem se beneficiar do carvão ativado em até 4 horas: formulações de liberação estendida e coingestão com drogas que retardam o esvaziamento gástrico. A AAPCC orienta a administração pré-hospitalar de carvão ativado nas seguintes condições: políticas locais de centros de intoxicações suportam essa prática, dose tóxica de acetaminofeno e ingesta há menos de 2 horas. Vale lembrar as contraindicações ao carvão: via aérea não protegida, alto risco de aspiração, risco de hemorragia digestiva ou perfuração gastrointestinal.

A lavagem gástrica não é indicada de rotina pela potencialidade de dano, principalmente aspiração. Se indicada, deve ser realizada por experts. São contraindicações formais: anormalidades craniofaciais, trauma de crânio, não proteção de via aérea, risco de aspiração, hemorragia digestiva ou perfuração e recusa do paciente em cooperar.

A N-acetilcisteína (NAC) é considerada o antídoto para a toxicidade dos metabólitos do acetaminofeno, porém não afeta os níveis séricos da droga. Atua no clareamento do NAPQI e na recuperação da síntese de glutationa hepática, permitindo a regeneração hepatocitária. São recomendações para a administração de NAC:

- Deve ser prescrita preferencialmente dentro de 8 horas desde a ingesta caso o nível sérico de acetaminofeno esteja acima da linha de tratamento do normograma de Rumack-Matthew.
- No caso de ingestas supraterapêuticas repetidas ou momento desconhecido da intoxicação, prescreve-se NAC se acetaminofeno > 10 µg/mL ou alterações de AST e ALT.
- Caso os níveis séricos sejam indisponíveis em até 8 horas, indica-se o tratamento se houver dose acima de 150 mg/kg ou > 12 g.

Os esquemas preconizados podem ser feitos por via oral ou endovenosa, a depender do estado

mental e capacidade de tomar medicações por boca. São eles:

- Oral: ataque de 140 mg/kg + manutenção de 70 mg/kg de 4/4 h, por 72 h ou até que o paciente permaneça assintomático, sem sinais de hepatotoxicidade e com nível sérico < 10 µg/mL.
- Endovenoso (incapacidade por via oral, INR > 2 e gestantes): ataque de 150 mg/kg em 1 hora diluídos em 200-300 mL de SF 0,9% ou SG 5% + manutenção de 12,5 mg/kg/h por 4 horas, seguido de 6,25 mg/kg/h por 16 horas.

Reações anafilactoides (em geral durante a dose de ataque) são razoavelmente frequentes no esquema endovenoso (10-20%). Atualizações de 2012 do CHM (United Kingdom's Commission on Human Medicines) removeram a hipersensibilidade como contraindicação ao tratamento com NAC e aumentaram o tempo de infusão de 15 para 60 minutos. Assim, na vigência de reações anafiláticas, recomenda-se interromper a infusão, aguardar a resolução dos sintomas e retomar a administração sempre que possível. Quanto ao esquema oral, as reações adversas são tipicamente gastrointestinais (náuseas e vômitos).

Remoção extracorpórea, de preferência com hemodiálise intermitente, é considerada nos casos em que a NAC isoladamente foi insuficiente. Suas indicações são baseadas nas concentrações de acetaminofeno: > 1.000 µg/mL caso NAC não tenha sido administrada; > 90 µg/L e evidência de disfunção mitocondrial (alteração de nível de consciência e acidose metabólica grave previamente à falência hepática) se a NAC foi administrada; > 700 µg/L e evidência de disfunção mitocondrial caso a NAC não tenha sido administrada.

O transplante hepático é a única intervenção que melhora a sobrevida de pacientes com lesão hepática irreversível e falência hepática aguda. Aproximadamente 10% dos casos de insuficiência hepática aguda com necessidade de transplante são relacionados a paracetamol. Os critérios do King's College, supracitados, são os mais utilizados para predizer essa abordagem. Há uma modificação desses critérios que incluiu o lactato arterial. Recomenda-se avaliá-lo em 2-3 dias de intoxicação: lista-se o paciente com lactato > 3,5 mmol/L antes de adequada ressuscitação volêmica ou > 3 mmol/L se adequadamente ressuscitado. Os critérios de transplante hepático para intoxicação por paracetamol estão na Tabela 4.

TABELA 4 Indicações de transplante hepático na intoxicação por paracetamol

▪ pH < 7,30, ou a presença de todos os critérios abaixo
▪ INR > 6,5 (acima de 100 segundos)
▪ Creatinina > 3,4 mg/dL
▪ Encefalopatia graus III e IV

Orienta-se monitorização diária de INR e creatinina em pacientes com coagulopatia e injúria renal aguda, respectivamente, até a normalização. Os pacientes podem receber alta hospitalar nas seguintes situações:

- Esquema completo de NAC iniciado dentro de 8 horas da intoxicação sem sinais de toxicidade hepática ou alteração de função renal.
- Assintomáticos, com creatinina e provas hepáticas normais caso a NAC seja iniciada após 8 horas.

Todos os casos suspeitos devem ser notificados (CID: T39.1 – Intoxicação por derivados do 4 amino-fenol/paracetamol).

LÍTIO

Introdução

Os efeitos antimaníacos do lítio foram descritos nos anos 1940 por John F. J. Cade e aprovados para uso clínico pelo FDA em 1970. Seu mecanismo de ação não é completamente conhecido, embora mecanismos propostos envolvam a inibição de inositol monofosfatases e modificação de glicogênio sintase quinase 3 e seus alvos bioquímicos.

Sabe-se que, durante sua excreção no nível dos túbulos renais, ele compete com outros cátions monovalentes, como Na^+ e K^+, de tal forma que em situações de aumento de absorção desses íons (p. ex., desidratação) o lítio também é pouco excretado. Isso favorece seu acúmulo no organismo em níveis tóxicos, muito próximos dos níveis terapêuticos nos pacientes (0,8-1,2 mmol/L) em uso crônico da medicação. O mecanismo de toxicidade é pouco elucidado. Uma vez que a glicogênio sintase quinase 3 é envolvida em várias vias sinalizadoras de transdução, acredita-se que sua inibição possa explicar as alterações de sinalização intracelular. O lítio inibe o efeito da arginina-vasopressina, um efeito que é responsável pela poliúria e *diabetes insipidus* nefrogênico visto durante a terapia com lítio.

Sua farmacocinética envolve rápida absorção gastrointestinal, com picos séricos em aproximadamente 0,5-2 horas. A redistribuição tecidual é complexa e prolongada e a estabilidade dos níveis sérico e cerebral podem demorar até 24 horas para ocorrer. É uma droga não metabolizada, não circula ligada a proteínas e é excretada pelos rins.

O prognóstico da toxicidade aguda é habitualmente favorável. Já as complicações da toxicidade crônica são proporcionais à gravidade da apresentação.

Quadro clínico

Definem-se as intoxicações pelo lítio em três formas distintas:

- Toxicidade aguda: ingesta única, em pacientes sem exposição prévia ao lítio, por exemplo, em uma tentativa de suicídio. As intoxicações agudas em geral são menos graves devido à penetração lenta da droga no sistema nervoso central, predominando sintomas gastrintestinais (náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal). As manifestações neurológicas são em geral leves, como tontura, e tardias à medida que haja distribuição da droga no SNC. Nistagmo, hiper-reflexia, ataxia e alteração do nível de consciência podem ocorrer.
- Toxicidade crônica: a alteração no balanço entre ingesta e eliminação acarreta sintomas sem necessariamente modicar a concentração sérica. Situações corriqueiramente associadas são modificações em dosagens ou formulações, aumento na absorção e comprometimento da eliminação (piora de função renal). Os sintomas são inespecíficos, com manifestações gastrointestinais pouco proeminentes. Predomina o quadro neurológico (tontura, fotofobia, confusão mental). No exame clínico, observam-se nistagmo, tremores, hiper-reflexia, *clonus*, fasciculação, ataxia e rebaixamento do nível de consciência.
- Toxicidade crônica-agudizada: uma ingesta aguda se associa a exposição prévia ao lítio. Sobrepõem-se as manifestações clínicas de toxicidade aguda e crônica.

Destaca-se que o uso de lítio, mesmo em níveis terapêuticos, pode resultar em hipotireoidismo subclínico, *diabetes insipidus* nefrogênico e hiperparatireoidismo. Manifestações mais raras incluem convulsões, síndrome serotoninérgica e anormalidades cardiovasculares, como hipotensão, bradicardia, bloqueios de ramo, aumento do intervalo QT e anormalidades na onda T.

A Tabela 5 resume as manifestações da intoxicação por lítio conforme seus níveis séricos.

Diagnóstico

Suspeita-se do diagnóstico em qualquer paciente com alteração do estado mental que faz uso de medicações neuropsiquiátricas ou sintomas neurológicos novos na vigência de alteração de função renal. O diagnóstico definitivo de toxicidade pelo lítio é feito com base em histórico e exame clínico compatíveis corroborando presença da droga (concentrações séricas positivas).

Os níveis de lítio podem vir baixos em uma primeira dosagem (amostra não representativa do pico sérico), além de terem pouca correlação com as manifestações clínicas, principalmente se a intoxicação for aguda. Recomenda-se a monitorização dos níveis séricos a cada 6 horas. Nas intoxicações crônicas pode haver sintomas importantes mesmo com níveis de lítio dentro da faixa de normalidade (0,8-1,2 mEq/L). Outros exames que podem ser solicitados são glicemia capilar, eletrólitos incluindo cálcio e magnésio, função renal, hemograma, função tireoidiana e eletrocardiograma. Vale lembrar que o lítio pode levar à leucocitose, sem necessariamente significar infecção.

Entre os diagnósticos diferenciais estão medicações com efeitos extrapiramidais (antipsicóticos), síndrome neuroléptica maligna, síndrome serotoninérgica, síndrome de abstinência alcoólica e hipoglicemia.

Manejo e tratamento

São indicações de internação hospitalar: litemia > 1,2 mEq/L, não modificada ou que ascende a des-

TABELA 5 Manifestações da intoxicação por lítio conforme seus níveis séricos

Severidade da intoxicação	Litemia sérica	Manifestações clínicas
Leve	1,5 a 2,5 mEq/L	Náuseas, vômitos, fadiga, letargia, tremor fino
Moderada	2,5 a 3,5 mEq/L	Confusão, agitação, disartria, ataxia, hipertonia, hiper-reflexia, nistagmo, fraqueza muscular
Severa	> 3,5 mEq/L	Coma, convulsões, mioclonia, hipertermia, colapso cardiovascular

peito de ressuscitação volêmica; litemia elevada associada a função renal alterada; ou alteração de nível de consciência ou sintomas neurológicos em pacientes usuários crônicos de lítio, independentemente das concentrações (desde que lítio detectado no sangue).

Medidas de suporte possivelmente necessárias incluem monitorização, suporte de oxigênio e intubação orotraqueal, correção de eventuais distúrbios hidroeletrolíticos e controle de agitação.

O carvão ativado não possui capacidade de adsorver o lítio. Técnicas de descontaminação (êmese forçada e lavagem gástrica) não otimizam a eliminação do fármaco e não são recomendadas. Irrigação intestinal com soluções de PEG (polietilenoglicol) podem ser úteis em pacientes com grandes intoxicações agudas com formulações de liberação prolongada (mais de 10 a 15 cápsulas), assintomáticos, acordados que tenham sido admitidos em 2-4 horas.

Esses pacientes comumente são depletados em volume. Considera-se hidratação com solução salina, objetivando diurese de 2-3 mL/kg/hora. Monitorizar sódio de 6/6 horas devido ao risco de *diabetes insipidus*. Cuidado em pacientes com risco de hipervolemia, como cirróticos, cardiopatas e com insuficiência renal.

Em casos graves, indica-se a remoção extracorpórea da droga. Ainda existe discussão sobre as indicações de hemodiálise nese contexto, porém as mais aceitas são:

- Lítio > 5 mEq/L, independentemente dos sintomas.
- Lítio > 4 mEq/L e insuficiência renal (Cr > 2 mg/dL).
- Lítio > 2 mEq/L e insuficiência renal + sintomas neurológicos.
- Intoxicação grave, independentemente da litemia (alteração do nível de consciência, convulsões, arritmias ameaçadoras à vida).

Considera-se interromper a diálise quando a litemia atinge níveis < 1 mEq/L, há melhora clínica aparente ou após mínimo de 6 horas caso a litemia não esteja rapidamente disponível. Após interrupção da diálise, recomenda-se seriar níveis séricos a cada 12 horas para eventualmente indicar nova sessão.

A alta hospitalar é indicada àqueles pacientes assintomáticos, que não tenham tentado suicídio, capazes de tolerar hidratação, cuja litemia tende à queda após 6 horas e não apresentem outras indicações de internação. Em pacientes de uso crônico, deve ser assegurado o seguimento próximo do psiquiatra assistente para monitorização terapêutica e eventual ajuste de dose.

Todos os casos suspeitos devem ser notificados (CID: T43.8 – Intoxicação por outras drogas psicotrópicas).

BENZODIAZEPÍNICOS

Introdução

Os benzodiazepínicos (BZD) são uma das drogas mais prescritas no mundo. Estatísticas norte-americanas relataram, em 2008, o uso em 5,2% dos adultos. Em doses terapêuticas, são altamente toleradas. Seu mecanismo de ação envolve ativação de receptores gabaérgicos (particularmente GABAA) no sistema nervoso central, diminuindo a excitabilidade neuronal e levando à depressão dos reflexos medulares e do sistema ativador reticular ascendente, o que resulta em efeitos sedativos, antiansiedade, anticonvulsão e relaxamento generalizado muscular.

Uma gama enorme de BZDs são disponíveis comercialmente e, geralmente, os agentes mais antigos possuem maiores meias-vidas. São bem absorvidos por via oral e o volume de distribuição depende da lipossolubilidade do agente específico (varia de 0,26 L/kg do clordiozepóxido a 2 L/kg do diazepam). Circulam ligados a proteínas e são metabolizados no fígado. São medicações com alto índice terapêutico, ou seja, a dose tóxica é muito superior à terapêutica. Dessa forma, a maior parte dos atendimentos no departamento de emergência são decorrentes de tentativas de suicídio.

Quadro clínico

As principais manifestações clínicas são rebaixamento do nível de consciência e depressão respiratória, sem outras alterações dos sinais vitais. A gravidade é maior quando há associação com outras substâncias depressoras do sistema nervoso central (álcool, antidepressivos, barbitúricos, opioides etc.).

É importante a coleta adequada de informação da história da ingesta, que frequentemente requer o acesso aos serviços de atendimento pré-hospitalar e familiares/amigos. Habitualmente, os pacientes se apresentam com alteração do nível de consciência e letargia, embora possam estar ainda assintomáticos na admissão.

No exame clínico, os achados neurológicos são sedação, sonolência, ataxia, disartria e hiporreflexia.

Depressão respiratória e apneia podem acompanhar o quadro. Vale ressaltar que uma parada respiratória pode ocorrer com infusão endovenosa rápida mesmo de pequenas doses terapêuticas (como 2,5-5 mg de diazepam).

Deve-se lembrar que a intoxicação por benzodiazepínicos pode causar reações paradoxais, incluindo excitação, ansiedade, agressividade e delírio, que foram relatadas, mas são bastante incomuns. As reações paradoxais podem ocorrer mais com crianças hiperativas e em pacientes psiquiátricos.

O propietilenoglicol é o diluente utilizado nas preparações parenterais de diazepam e lorazepam, assim o uso prolongado dessas medicações pode causar intoxicação por propietilenoglicol (mais detalhes no capítulo específico).

Diagnóstico

O diagnóstico é clínico, baseado na história de exposição ao medicamento e exame físico sugestivo. Dosagem sérica de benzodiazepínicos não apresenta boa sensibilidade, não é muito disponível e os resultados não são imediatos. Entre os diagnósticos diferenciais estão intoxicação por outras drogas depressoras do SNC, hipoglicemia, sepse, distúrbios hidroeletrolíticos e doenças neurológicas, incluindo acidente vascular cerebral e trauma cranioencefálico. Na dúvida, uma tomografia de crânio deve ser solicitada.

Orienta-se a avaliação da glicemia capilar e gasometria arterial. Considerar sempre a avaliação sérica dos níveis de acetaminofeno e salicilato nas suspeitas de ingesta intencional. Recomenda-se a realização de ECG, para triar cointoxicação que alarga o QRS e o QTc. Atentar sempre que arritmias secundárias a BZD são extremamente incomuns, portanto, consideram-se outras etiologias nessa circunstância.

A triagem qualitativa urinária possui utilidade questionável. Ela detecta os metabólitos oxazepam e nordiazepam, porém nem todos os BZD são metabolizados a essas substâncias (p. ex., clonazepam, alprazolam e lorazepam), o que aumenta a taxa de falso negativos.

Manejo e tratamento

O esteio do tratamento é o suporte: monitorização, suporte de oxigênio, hidratação adequada, exames laboratoriais e correção de eventuais distúrbios hidroeletrolíticos. Não postergar intubação se houver rebaixamento importante do nível de consciência e incapacidade de proteção de vias aéreas. A hipotensão secundária a BZD geralmente responde bem a cristaloides. Lavagem gástrica e carvão ativado geralmente não são indicados devido ao risco de broncoaspiração.

Apesar de haver um antagonista amplamente disponível, o flumazenil, não é recomendado de rotina, em especial nos usuários crônicos de BZD, devido ao risco de precipitar grave síndrome de abstinência e diminuir o limiar convulsivo. Seu uso geralmente fica restrito a pacientes sedados com benzodiazepínicos para procedimentos que não fazem uso crônico, em que é necessário reverter o efeito da medicação. Outra potencial indicação é a parada respiratória ou cardiorrespiratória presumidamente atribuída a BZD. A dose recomendada é de 0,1-0,2 mg EV em *bolus* (em crianças 0,01 mg/kg), podendo ser repetida até dose máxima de 1 mg. O início de ação é em 2-3 minutos e seus efeitos duram por 30-45 minutos.

Devido à alta taxa de ligação a proteínas e baixa incidência de eventos adversos ameaçadores à vida, medidas extracorpóreas para otimizar o *clearance* de BZD não são recomendadas.

Pacientes com persistência de depressão do SNC ou respiratória após 6 horas de observação requerem internação com intuito de se manter vigilância e investigação de diagnósticos alternativos. Intoxicação isolada por BZD, paciente assintomático ou levemente sintomático (facilmente despertável, ataxia leve), 6 horas após ingesta, podem receber alta hospitalar. É claro que ingestas intencionais demandam avaliação psiquiátrica.

Todos os casos suspeitos devem ser notificados (CID: T42.2 – Intoxicação por benzodiazepínicos).

ANTICONVULSIVANTES

Fenitoína

Fenitoína é um agente anticonvulsivante amplamente utilizado para epilepsia generalizada e, em sua formulação parenteral, na condução do estado de mal epiléptico. É um bloqueador de canal de sódio (antiarrítmico 1B) que reduz o disparo neuronal rápido. O diluente da fenitoína endovenosa é o propilenoglicol, associado a hipotensão e arritmias especialmente se houver infusões inadvertidamente rápidas (> 50 mg/minuto).

Em doses terapêuticas ocorre rápida absorção gastrointestinal (GI) com pico sérico em 4-5 horas.

A apresentação de toxicidade após ingesta maciça aguda pode ser tardia devido às propriedades lipofílicas da droga e ao atraso na motilidade GI. É altamente ligada à albumina (90%), o que torna necessário o ajuste das concentrações séricas por esta proteína [$\text{fenitoína}_{\text{corrigida}} = \text{fenitoína}_{\text{sérica}}/(0{,}25 \times \text{albumina}_{\text{sérica}}) + 0{,}1$]. O metabolismo depende de hidroxilação hepática via citocromo P450.

Pacientes intoxicados podem se apresentar com sonolência, quedas frequentes, desconforto respiratório, fala arrastada, letargia, convulsão e coma. A história deve envolver o contexto da ingesta (tentativa de suicídio, coningestão, ajuste de doses). Sintomas gastrointestinais são comuns em poucas horas após *overdose* aguda. Desconforto respiratório ocorre em intoxicações graves.

As manifestações neurológicas são proporcionais ao nível sérico (Tabela 6).

O diagnóstico requer a dosagem da fenitoína e albumina séricas. A título de diagnóstico diferencial, convém realizar avaliação gasométrica, glicemia capilar, painel bioquímico e níveis séricos de acetaminofeno e salicilato. O ECG é importante durante ou após infusão endovenosa com doses inadvertidas a fim de avaliar arritmias cardíacas (aumento do PR, do QRS, do QTc, alterações do ST-T). O diagnóstico definitivo se confirma com níveis > 20 mg/L e sinais e sintomas compatíveis.

O tratamento de suporte é a medida principal. Apesar do carvão adsorver a fenitoína, o uso deve ser cauteloso devido ao risco de aspiração. Complicações cardiovasculares durante a infusão endovenosa suscitam interrupção da administração. Caso seguro para utilização, é razoável a administração na primeira hora. As concentrações séricas são reduzidas com a estratégia de carvão em múltiplas doses, porém os estudos falharam em evidência com desfechos clínicos favoráveis. Hemodiálise e hemoperfusão, à semelhança, não se associam a melhores desfechos.

TABELA 6 Manifestações neurológicas na intoxicação por fenitoína

Nível sérico	Manifestações
>15 mg/L	Nistagmo horizontal esporádico
20-30 mg/L	Nistagmo espontâneo
30-40 mg/L	Diplopia, nistagmo vertical, tremor, ataxia, fala arrastada, hiper-reflexia
40-50 mg/L	Letargia, confusão, estupor
> 50 mg/L	Convulsão, coma

Alguns pacientes podem demorar muitos dias para se recuperarem plenamente da intoxicação por conta da longa meia-vida da droga. Fenitoinemia < 30 mg/L é usualmente assintomática. Pacientes com níveis > 30 mg/L requerem nova dosagem após 6 horas para assegurar o decaimento. Obviamente, os casos com instabilidade hemodinâmica, depressão respiratória, alteração persistente do nível de consciência ou com alguma disfunção orgânica necessitam de internação. Os casos assintomáticos após 6 horas de observação podem receber alta, caso não tenha havido tentativa de suicídio.

Ácido valproico

As formulações disponíveis são várias: cápsulas de liberação imediata (Depakene®), cápsulas e comprimidos de liberação prolongada (Depakote®), formulação intravenosa (Depacon®). O ácido valproico é metabolizado no fígado, sobremaneira por glicuronização (80%), por betaoxidação mitocondrial (carnitina como cofator para transporte através da membrana mitocondrial) e ômega-oxidação microssomal. A betaoxidação mitocondrial leva a formação de metabólitos não tóxicos, porém em situações de depleção de carnitina, há um desvio do metabolismo para a ômega-oxidação, que acarreta na produção de metabólitos tóxicos (edema cerebral e hiperamonemia).

O ácido valproico é rapidamente absorvido no TGI, com pico sérico após 6 horas em formulações de liberação imediata e em até 24 horas nas de liberação estendida. As concentrações terapêuticas são de 50-100 mg/L. A quase totalidade (80-95%) circula ligada a proteínas plasmáticas. No contexto de intoxicação aguda ou níveis > 90 mg/L, os sítios ficam saturados e há um aumento da fração livre. O metabolismo é hepático e a meia-vida de eliminação, de 5-20 horas.

Algumas condições se destacam como fatores de risco para toxicidade: disfunções renal e hepática, desnutrição, hipoalbuminemia, deficiência congênita de carnitina, uso concomitante de outras drogas antiepilépticas que elevam a amônia (fenitoína, carbamazepina, topiramato).

Os pacientes podem se apresentar com sintomas GI e neurológicos (letargia, convulsões, alteração do nível de consciência). O coma se associa a níveis séricos > 500 mg/L e está presente em todos os casos com concentrações > 850 mg/L. Depressão respiratória também pode ocorrer.

Seriar níveis séricos a cada 4-6 horas até tendência de queda é necessário em intoxicações por formulações de liberação estendida. Recomenda-se dosagem de amônia, painel metabólico (hipernatremia, hipoglicemia, hipocalcemia, acidose metabólica com ânion gap elevado podem ocorrer), hemograma (pancitopenia é descrita em até 5 dias pós-*overdose*), função e enzimas hepáticas, enzimas pancreáticas e lactato. O diagnóstico definitivo é confirmado com os níveis séricos elevados.

O tratamento de suporte geralmente é suficiente. A maioria dos pacientes com níveis séricos > 450 mg/L necessita de intubação orotraqueal. A descontaminação GI com carvão em múltiplas doses é útil em circunstâncias de intensa *overdose* com níveis séricos em ascensão. A lavagem intestinal pode ser adequada em grandes intoxicações agudas com formulações revestidas de liberação estendida. Embora não haja evidências conclusivas, a reversão da sedação com naloxone foi reportada.

Em situações de hiperamonemia, nível sérico > 450 mg/L, ingestas agudas > 100 mg/kg, depressão do nível de consciência, está indicada a administração de L-carnitina. Infundem-se 100 mg/kg, IV, em 15-30 minutos e se mantêm 50 mg/kg IV a cada 8 horas (em 30 min). O tratamento permanece até a normalização da amônia sérica e melhora clínica. Apesar de não haver ampla demonstração de redução do tempo de recuperação, a terapia é barata e segura.

Indica-se remoção extracorpórea com hemodiálise intermitente se níveis séricos > 1.300 mg/L, choque ou edema cerebral. A terapia é sugerida se > 900 mg/L, coma ou depressão respiratória com necessidade de ventilação mecânica (VM), hiperamonemia aguda ou pH < 7,1. A terapia é mantida até a melhora clínica ou retorno dos níveis para 50-100 mg/L.

A internação hospitalar é reservada aos casos sintomáticos ou com hiperamonemia. A alta é segura quando os níveis séricos estão dentro da faixa e em tendência de queda com resolução do quadro clínico. Formulação de liberação imediata demanda observação por pelo menos 6 horas, enquanto as de liberação estendida, por pelo menos 12 horas.

Carbamazepina

A carbamazepina é uma droga antiga que tem sido amplamente substituída por novos anticonvulsivantes. Seu mecanismo de ação envolve o bloqueio de canais de sódio e lentificação dos impulsos cerebrais. Sua semelhança estrutural com os antidepressivos tricíclicos determina certa similaridade na intoxicação. A absorção pelo TGI é lenta e imprevisível. É metabolizada no fígado via citocromo P450 a metabólito ativo e equipotente.

Os sintomas clássicos da apresentação incluem sonolência e confusão, convulsões, depressão respiratória e síndrome anticolinérgica. No exame clínico observam-se ataxia, hiper-reflexia, fala arrastada, nistagmo, midríase, diplopia e coma, além das manifestações anticolinérgicas. Um ECG é necessário para avaliar anormalidades da condução (o alargamento do QRS é raro).

As concentrações terapêuticas de carbamazepina são de 4-12 mg/L, embora a toxicidade dentro desse *range* seja possível. Ressalta-se que os metabólitos ativos não são medidos. É necessária dosagem seriada (a cada 4-6 horas) para assegurar tendência a queda devido à imprevisibilidade da absorção gastrointestinal. Os níveis séricos podem não se correlacionar aos sintomas.

Pacientes assintomáticos devem ser observados por 6 horas pós-ingesta, devido à possibilidade de toxicidade tardia. Todos os casos sintomáticos devem ser admitidos para monitorização do nível de consciência, avaliação eletrocardiográfica, risco de crise convulsiva e assegurar tendência de queda nos níveis séricos.

A descontaminação GI é indicada com carvão ativado dentro de 1-2 horas em pacientes acordados com baixo risco de aspiração. A estratégia de carvão em múltiplas doses é adequada pela recirculação entero-hepática e entero-entérica. A alcalinização sérica com bicarbonato de sódio segue os preceitos da intoxicação por tricíclicos. Crises convulsivas devem ser manejadas com BZD.

Barbitúricos

Os barbitúricos são uma classe medicamentosa comumente utilizada para tratamento de convulsões e como sedativos, mas seu uso tem sido paulatinamente substituído pelos benzodiazepínicos e outras drogas sedativos-hipnóticas com melhor perfil de efeitos colaterais.

A ação principal dos barbitúricos é a depressão da atividade no SNC e do sistema musculoesquelético agindo nos receptores gabaérgicos. No SNC, é atingido através do aumento da ação do neurotransmissor primário do ácido γ-aminobutírico no seu receptor.

Os barbitúricos inibem a atividade do neurotransmissor excitatório, o glutamato e a sua liberação mediada pelo cálcio no terminal pré-sináptico. O bloqueio do canal de cálcio pode contribuir para o comprometimento da contratilidade cardíaca observado com *overdoses* de barbitúricos. Os barbitúricos também têm efeitos nos canais de sódio e potássio dependentes da tensão, mas em concentrações tipicamente muito acima da faixa terapêutica. Esses efeitos podem contribuir para a toxicidade ou ações paradoxais vistas com alguns barbitúricos em *overdoses*.

A intoxicação leve por barbitúricos manifesta-se como tonturas, fala arrastada, instabilidade postural, nistagmo, labilidade emocional e alteração cognitiva. Na intoxicação grave aguda pode ocorrer profunda sedação, que pode evoluir até o coma e pareda respiratória. As pupilas são usualmente normais e reativas, mas caso ocorra hipóxia por hipoventilação elas podem se tornar midriáticas e fixas e o tônus muscular, flácido. Um nível de consciência flutuante é comum.

As anormalidades de sinais vitais mais comuns observadas na intoxicação grave são depressão respiratória, hipotermia e hipotensão. Podem ocorrer alteração da motilidade gastrointestinal, com retardo na absorção da medicação, e íleo adinâmico. As lesões bolhosas da pele são incomuns, mas pode ocorrer uma reação semelhante à síndrome DRESS com eosinofilia, *rash* cutâneo e alterações sistêmicas, podendo ter evolução rápida. As mortes precoces por intoxicação por barbitúricos decorrem de depressão e parada respiratória e colapso cardiovascular. A intoxicação por barbitúricos pode ainda evoluir com edema pulmonar não cardiogênico, por alteração da permeabilidade capilar associada a intoxicação e por hipoperfusão. Outras complicações comuns incluem hipoglicemia, pneumonia por aspiração, que tem aparecimento tardio, e lesão pulmonar aguda. As taxas atuais de mortalidade variam entre 1% e 3%.

O principal exame diagnóstico é a dosagem dos níveis séricos dos agentes barbitúricos. Apesar da utilidade, possui suas limitações devido à ampla distribuição corporal dessas drogas. Assim, os níveis séricos podem não ser fidedignos, mas são particularmente úteis em pacientes comatosos. Outros exames úteis incluem glicemia, eletrólitos, função renal, hemograma, gasometria arterial (se indicado), toxicologia (para intoxicações associadas), radiografia de tórax e um eletrocardiograma. A radiografia de tórax pode verificar a possibilidade de pneumonia por aspiração ou edema pulmonar não cardiogênico.

O eletroencefalograma pode ser silente na intoxicação por barbitúricos; assim, deve-se tomar cuidado antes de declarar morte encefálica em pacientes com intoxicação por barbitúricos.

Não existem antídotos específicos, desta forma o tratamento é principalmente de suporte. Os pacientes gravemente intoxicados têm dificuldade em proteger as vias aéreas e frequentemente necessitam de intubação orotraqueal. A suplementação de oxigênio é suficiente para intoxicações leves. A recussitação volêmica pode ser necessária na presença de hipotensão, mas deve ser realizada com cuidado devido ao risco de edema pulmonar não cardiogênico. Caso a ressuscitação volêmica não corrija a hipotensão, deve-se utilizar drogas vasopressoras como a norepinefrina. A hipotermia entre 30°C e 36°C é comum e deve ser monitorada continuamente e tratada com medidas de aquecimento habituais.

Geralmente, a lavagem gástrica não é indicada. Uma dose única de carvão ativado deve ser administrada a pacientes cooperativos, clinicamente estáveis, que chegam ao departamento de emergência em até 1 hora de ingestão oral aguda. O carvão ativado em múltiplas doses é benéfico na redução das concentrações séricas de fenobarbital, mas nenhum estudo mostrou diferença em desfechos clínicos com esta estratégia. As diretrizes atuais consideram o carvão ativado em múltiplas doses se um paciente ingeriu uma quantidade potencialmente fatal de fenobarbital. Um regime típico de tratamento com carvão ativado nessa situação utiliza uma dose inicial de 50 a 100 g por via oral seguida de 12,5 a 25 g por via oral a cada 4 horas. A administração simultânea de agentes catárticos não é indicada.

A alcalinização urinária, apesar de aumentar a depuração de fenobarbital, tem pouco benefício. A diurese forçada não é recomendada devido aos riscos de sobrecarga de sódio e fluidos e falta de eficácia comprovada. A hemodiálise, hemoperfusão e hemodiafiltração podem aumentar a eliminação do fenobarbital, mas existe pouca evidência de mudança de desfechos clínicos, sendo reservadas para pacientes que estão deteriorando clinicamente apesar dos cuidados de suporte agressivos. Essas modalidades não são úteis para a intoxicação por barbitúricos que não seja por fenobarbital.

Todos os pacientes com intoxicação por barbitúricos, mesmo assintomáticos, devem ser observados por pelo menos 6 horas para verificar o aparecimento de alterações neurológicas ou depressão respiratória. A evidência de toxicidade após 6 horas exige admissão hospitalar, e os pacientes com toxicidade grave devem ser conduzidos à UTI.

OPIOIDES

Introdução

Os opioides se ligam a receptores no SNC, TGI e nervos periféricos de três tipos diferentes (mu, kappa ou delta). Nos receptores centrais, determinam depressão do SNC e respiratória. No TGI, acarretam lentificação do esvaziamento gástrico e do trânsito colônico. Nos nervos periféricos, reduzem a sensação de dor. Por meio da atuação nos receptores kappa-2 podem causar disforia e alucinações, tendo um risco potencial de causar dependência química.

O início de ação depende da via de administração e do agente específico. Intuitivamente, a via endovenosa apresenta início de ação mais rápido que a oral. Alguns agentes, como a oxicodona e a morfina, apresentam tanto formulação de liberação imediata como estendida. O desconhecimento desse detalhe implica em erros na determinação do período de observação.

Quadro clínico

As manifestações clínicas são clássicas e devem ser reconhecidas, principalmente no contexto de pacientes que fazem uso crônico: sonolência, rebaixamento do nível de consciência, miose (pupilas puntiformes), depressão respiratória (com bradipneia e hipoventilação), redução do peristaltismo e constipação intestinal. Meperidina ainda pode levar a convulsões, por isso vem sendo muito pouco utilizada na prática. O achado de bradipneia (FR < 12 irpm) é o sinal que melhor prediz intoxicação por opioides. Vale ressaltar que a miose não é condição necessária para o diagnóstico, uma vez que midríase pode ocorrer decorrente de hipóxia ou coingestões.

Diagnóstico

O diagnóstico é clínico. Alguns opioides podem ser dosados na urina (p. ex., morfina e codeína), no entanto, sua concentração sérica não apresenta boa correlação com a gravidade dos sintomas. Testes urinários permanecem positivos por até 72 horas, período mais longo que a duração do efeito. Logo, o *screening* positivo não afasta outras causas de alteração da consciência. Caso a história e a apresentação clínica sejam consistentes com intoxicação isolada por opioide em paciente hemodinamicamente estável, outros testes diagnósticos não são necessários. Caso contrário, considerar exames laboratoriais com a finalidade de excluir outras causas de rebaixamento do nível de consciência, assim como descartar outras intoxicações concomitantes. Por exemplo, glicemia capilar, hemograma, CPK, painel metabólico, gasometria, níveis séricos de acetaminofeno e salicilato. Raio X de tórax pode ser útil para avaliação de aspiração pulmonar. TC de crânio sem contraste ajuda no diferencial de rebaixamento do nível de consciência.

Manejo e tratamento

A prioridade é a restauração da oxigenação e ventilação, seguida de potencial reversão com naloxone. Medidas de suporte incluem monitorização, suporte de oxigênio, intubação orotraqueal se houver rebaixamento do nível de consciência importante, hidratação adequada, coleta de exames laboratoriais e correção de distúrbios hidroeletrolíticos. Se houver convulsões (p. ex., meperidina), tratar com benzodiazepínicos. Medidas de descontaminação (lavagem gástrica e carvão ativado) são pouco utilizadas devido ao alto risco de broncoaspiração.

O naloxone é prescrito preferencialmente por via endovenosa, porém na ausência de acesso, vias alternativas são possíveis (intraóssea, subcutânea, intramuscular, intranasal, via cânula orotraqueal, inalatória). A duração do efeito é de 1-1,5 hora, mais curta que a maioria dos opioides. Sua principal indicação é depressão respiratória grave (FR < 12 irpm) e outros diagnósticos diferenciais devem ser considerados se houver ausência de melhora clínica após medicação. O objetivo é a reversão dos sintomas com a menor dose para evitar precipitação de abstinência. A dose inicial recomendada é de 0,4 mg EV em *bolus*, podendo ser repetida, em doses crescentes, a cada 2-3 min até dose máxima de 15 mg. Porém, iniciar com doses tão menores como 0,04 mg IV com elevações seriadas é aceitável. Por via SC, inicia-se com 0,4-0,8 mg; via intranasal, 2-4 mg; via inalatória, 2 mg de naloxone em 3 mL de SF 0,9% (o paciente deve estar respirando). Em casos de intoxicação por opioides de longa duração

de ação com recorrência ou persistência da depressão respiratória, pode-se iniciar infusão contínua (dose horária inicial de dois terços da necessária para estimular a respiração). Na parada cardiorrespiratória, recomenda-se administrar 2 mg em *bolus*.

São indicações formais de internação para observação:

- Risco de efeitos prolongados: *overdose* por opioide de longa duração (metadona, oxicodona, *patch* de fentanil – mínimo de 24 horas de observação); *overdose* por rotas atípicas de exposição, o que torna a farmacocinética imprevisível (p. ex., ingestão de *patch* de fentanil).
- Evidência de efeitos prolongados ou graves: necessidade de doses repetidas ou infusão contínua de naloxone; dessaturação persistente (suspeita de aspiração ou edema pulmonar); rebaixamento do nível de consciência persistente.

Caso não tenha sido administrado naloxone, observa-se por pelo menos duas horas a fim de assegurar que os efeitos da intoxicação não piorem. Ao administrar naloxone, o período de observação recomendado é de 3-4 horas.

Todo os casos suspeitos devem ser notificados (T11.1 – Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de opiáceos – uso nocivo para a saúde).

ANTIPSICÓTICOS

Introdução

As medicações antipsicóticas são associadas com um grande número de eventos adversos, sendo responsáveis por aproximadamente 6.000 visitas em departamentos de emergência nos Estados Unidos. Os agentes antipsicóticos típicos antagonizam a ação da dopamina em diferentes áreas no cérebro, incluindo córtex, gânglios da base e sistema límbico, entre outras áreas. A Tabela 7 descreve as principais medicações antipsicóticas.

Praticamente todos os antipsicóticos inibem os receptores dopaminérgicos-2 (D2) no sistema nervoso central. Quando o tratamento antipsicótico é iniciado, o bloqueio do receptor D2 resulta em aumento da produção e liberação de dopamina da célula pré-sináptica. No entanto, com o uso contínuo, ocorre uma inativação da despolarização e diminuição da produção e liberação da dopamina. Os agentes com maior afinidade pelo receptor D2 (p. ex., haloperidol) possuem uma maior probabilidade de induzir sintomas extrapiramidais, ao passo que os agentes com menor afinidade (p. ex., clozapina) causam menos sintomas extrapiramidais. Além de bloquearem os receptores da dopamina, muitos agentes têm atividades nos receptores alfa-adrenérgicos, muscarínicos, histaminérgicos e serotoninérgicos.

TABELA 7 Principais agentes antipsicóticos

Primeira geração
▪ Clorpromazina
▪ Levopromazina
▪ Promazina
▪ Prometazina
▪ Mesoridazina
▪ Toridazina
▪ Droperidol
▪ Haloperidol
Antipsicóticos de segunda geração ou atípicos
▪ Amisulpride
▪ Sulpiride
▪ Clozapina
▪ Olanzapina
▪ Quetiapina
▪ Risperidona
▪ Ziprasidona
Antipsicótico de terceira geração
▪ Quinolinona
▪ Aripiprazol

Quadro clínico

A toxicidade é dependente da dose ingerida, de comorbidades e idade e frequentemente a história de ingestão relatada por familiares é pouco confiável. Após a intoxicação aguda é frequente o rebaixamento do nível de consciência. Efeitos extrapiramidais como acatisia e distonia podem ocorrer com qualquer dose da medicação. Nas intoxicações graves, os sintomas extrapiramidais costumam ser menos significativos que outros efeitos da medicação. Outros efeitos no SNC incluem letargia, ataxia, disartria e confusão com coma com depressão respiratória em casos de intoxicação grave. A agitação e o delírio paradoxais podem ocorrer especialmente se houver uso de agentes com propriedades antimuscarínicas. Convulsões ocorrem em aproximadamente 1% dos pacientes.

Os antipsicóticos podem apresentar propriedades antimuscarínicas, assim, os pacientes podem manifestar taquicardia, mucosas secas, pele seca,

midríase, diminuição dos sons intestinais, retenção urinária, agitação, *delirium* e hipertermia. A hipertermia significativa leva à suspeita de síndrome neuroléptica maligna, descrita no Capítulo "Febre e síndromes hipertérmicas".

As pupilas podem ser mióticas, midriáticas ou de tamanho normal, devido ao antagonismo α-adrenérgico de muitos desses agentes. A midríase esperada com agentes anticolinérgicos puros é menos provável de ocorrer nesses pacientes. A acatisia é comum; o paciente apresenta uma sensação de inquietude e inabilidade de permanecer parado. Reações distônicas agudas podem causar grande desconforto, acomentendo a região cervical em 30% dos casos.

As manifestações cardiovasculares mais comuns da intoxicação incluem taquicardia sinusal, hipotensão ortostática e hipotensão leve. As alterações do ECG incluem o prolongamento dos intervalos PR, QRS e QT, segmentos ST deprimidos, anormalidades da onda T (alargamento, achatamento), e amplitude de onda U aumentada. As arritmias ventriculares são raras, com exceção de intoxicações com doses significativas de amisulprida.

Diagnóstico

O diagnóstico pode ser difícil. Os exames complementares devem incluir hemograma completo, função renal, eletrólitos e um teste de gravidez para mulheres em idade fértil; o sódio pode estar baixo, particularmente em pacientes com convulsões associadas. Deve-se obter um ECG para avaliar os intervalos de condução. Em pacientes em uso de clozapina ou clorpromazina com febre é fundamental afastar a agranulocitose. Dosagem de níveis de acetaminofeno e salicilatos pode ser útil em pacientes com cointoxicações.

Manejo e tratamento

Os pacientes raramente apresentam depressão respiratória, ainda assim, como em qualquer outra intoxicação aguda, a preocupação inicial é proteger as vias aéreas e realizar demais medidas de suporte. As convulsões devem ser tratadas com benzodiazepínicos. Em pacientes com hipotensão refratária a fluidos deve-se introduzir drogas vasopressoras, como norepinefrina ou vasopressina. Em pacientes com intervalo QT prolongado (> 500 milissegundos) é indicada a reposição de bicarbonato 1-2 mEq/kg. Em pacientes com arritmia como *torsades des pontes* deve-se prescrever sulfato de magnésio 1-2 g EV em 100 mL de SF 0,9%, seguido de uma infusão de 2 a 4 mg/min, independentemente da concentração sérica de magnésio. O uso de *overdrive pacing* também pode ser útil, especialmente em casos de arritmias refratárias ao magnésio. Não devem ser usados os antiarrítmicos de tipo Ia (p. ex., quinidina, procainamida), Ic (p. ex., propafenona), III (p. ex., amiodarona) e IV em pacientes com distúrbios de condução cardíaca ou arritmias ventriculares, porque seu uso pode potencializar a cardiotoxicidade.

O uso de emulsão lipídica intravenosa se mostrou benéfico em intoxicações com grandes doses de quetiapina e instabilidade hemodinâmica refratária à terapia convencional. Os pacientes com quadros convulsivos secundários ao uso de antipsicóticos devem ser tratados com benzodiazepínicos, e anticonvulsivantes tradicionais como a fenitoína não são indicados.

O uso de carvão ativado é controverso. Pode eventualmente ser usado em dose única de 1 g/kg até dose máxima de 50 g, caso a ingestão tenha ocorrido em menos de 4 horas.

Após a ingestão aguda, os pacientes devem ser observados por um período mínimo de 6 horas. Pacientes com evidência de toxicidade (p. ex., taquicardia sinusal ou prolongamento do intervalo QT) devem ser admitidos em leito monitorado.

A discinesia tardia é caracterizada por movimentos repetitivos e estereotipados das estruturas orofaciais. Como os sintomas da discinesia tardia podem ser irreversíveis, deve-se tentar minimizar sua ocorrência. A detecção precoce e a pronta retirada do antipsicótico aumentam a probabilidade de recuperação completa.

A acatisia normalmente ocorre dentro de minutos a dias após o início ou aumento da dose de um antipsicótico. O tratamento da acatisia ou da distonia aguda inclui a administração de difenidramina 25 a 50 mg por via endovenosa e em crianças dose de 0,5-1 mg/kg, ou de benztropina de 1 a 2 mg EV. Os benzodiazepínicos podem servir de terapia adjuvante. Devido aos efeitos prolongados do agente indutor de distonia, a terapia oral com difenidramina ou benztropina deve ser continuada durante aproximadamente 2 dias após o tratamento parental.

BETABLOQUEADORES

Introdução

Betabloqueadores são inibidores competitivos de receptores beta-adrenérgicos (receptores beta-1 lo-

calizados no miocárdio e beta-2 localizados principalmente na musculatura lisa dos brônquios). Fazem parte desse grupo medicamentos muito utilizados por diversas especialidades, como propranolol, atenolol, bisoprolol, carvedilol e metoprolol.

O início da ação se dá em 2-6 horas nas formulações de liberação imediata. O propranolol possui a peculiaridade de bloquear canais de sódio (podendo alargar o QRS e causar arritmias ventriculares). O carvedilol pode ocasionar vasodilatação por também bloquear receptores alfa-adrenérgicos, assim como o nebivolol, porém por efeito mediado por NO.

Alguns fatores de risco são conhecidos para intoxicação por betabloqueadores, como extremos de idade, coingestões com substâncias hipotensoras e bradicárdicas, ingesta intencional, *overdose* por formulações de liberação estendida e condições cardiovasculares de base.

Quadro clínico

Do ponto de vista cardiovascular, esperam-se bradicardia, hipotensão e choque cardiogênico. No SNC, depressão do nível de consciência e convulsões podem ocorrer com drogas estabilizadores de membrana (propranolol). Crepitações e roncos sugerem lesão ou edema pulmonar. A associação de broncoespasmo por betabloqueador em pacientes com asma e DPOC é tênue, portanto, o grave comprometimento respiratório em intoxicações demanda avaliação pormenorizada. A Tabela 8 resume as manifestações da intoxicação por betabloqueadores.

Diagnóstico

O diagnóstico é clínico, sendo a quantificação de níveis séricos pouco disponível na prática. O ECG sempre deve ser solicitado, no qual o alargamento do intervalo PR é a alteração mais comumente encontrada, embora outros atrasos de condução também possam estar presentes. Como diagnóstico diferencial devemos pensar em intoxicações por bloqueadores de canais de cálcio, digoxina e síndrome colinérgica.

A glicemia capilar deve ser realizada para afastar hipoglicemia. O achado de hiperglicemia em paciente hipotenso e bradicárdico, sem *diabetes mellitus*, levanta a suspeita de intoxicação por bloqueadores de canais de cálcio. Um painel metabólico basal é recomendado para avaliação de comprometimento da perfusão sistêmica. A despeito do betabloqueio teoricamente poder causar hipercalemia, a tríade hipotensão + bradicardia + hipercalemia é muito mais associada a intoxicação por glicosídeos cardíacos (digoxina).

TABELA 8 Intoxicação por betabloqueadores

▪ Hipotensão
▪ Bradicardia
▪ Bloqueios de condução (bloqueio atrioventricular de primeiro grau)
▪ Arritmias ventriculares (sotalol)
▪ Assistolia
▪ Diminuição da contratilidade
Sistema nervoso central
▪ Estado mental deprimido
▪ Coma
▪ Psicose
▪ Convulsões
▪ Parada respiratória
▪ Broncoespasmo pulmonar
▪ Hipoglicemia
▪ Hipercalemia

Manejo e tratamento

Recomendam-se medidas de suporte como monitorização, suporte de oxigênio, intubação orotraqueal se houver rebaixamento do nível de consciência e hidratação adequada.

Descontaminação gastrointestinal apresenta indicações controversas. Considerar carvão ativado em intoxicações por formulações de liberação imediata em até 1-2 horas (benefícios mínimos). Lavagem intestinal com PEG a 2 L/hora até efluente retal claro é apropriada em formulações de liberação estendida, obviamente em pacientes com capacidade de proteção de via aérea.

A atropina, terapia de primeira linha em bradicardia sintomática, é pouco efetiva, uma vez que esses pacientes não possuem tônus vagal aumentado. A dose é de 0,5-1 mg IV.

O glucagon é o tratamento de escolha no paciente com bradicardia sintomática e hipotensão, por estimular a adenilato ciclase por meio de seu receptor específico em vez de via receptor beta. A dose inicial é de 2-5 mg em *bolus* lento. Caso a dose tenha sido eficaz, iniciar infusão contínua a 1-5 mg/hora. A ausência de melhora em 10 min implica provável ineficácia em segunda dosagem.

Gluconato ou cloreto de cálcio são considerados para otimizar as concentrações de cálcio intracelulares e o inotropismo, embora haja pouca evidência na literatura (gluconato de cálcio 10% 30 mL + SF 0,9% 100 mL EV em 10 min).

Caso haja refratariedade a fluidos, glucagon e cálcio, recomenda-se administrar glicoinsulinoterapia em altas doses (hiperinsulinemia-euglicemia). Hipocalemia e hipoglicemia relativa devem ser corrigidos antes da terapia. Para pacientes com glicemia < 200 mg/dL, administram-se 50 mL de glicose a 50% e considera-se infusão contínua de glicose 10% a 100 mL/h (titular para euglicemia). No caso de K^+ < 3 mEq/L, administram-se 20 mEq de potássio IV. Inicia-se a terapia com insulina em altas doses com *bolus* de 1 ui/kg de insulina regular, seguido de 0,5 ui/kg/hora em infusão contínua, com titulação até o máximo de 10 ui/kg até que a hipotensão seja corrigida. Uma abordagem é aumentar a infusão em 50% a cada 20 minutos. A insulina em altas doses possui efeito inotrópico positivo por mecanismos pouco estabelecidos e sua segurança e eficácia têm sido notadas em modelos experimentais e em séries de casos. A resposta hemodinâmica à terapia é tardia, após 30-60 minutos. O potássio sérico deve ser medido a cada 30 min até obter estabilidade e, em seguida, a cada 1-2 horas. Vale ressaltar que essa terapia implica na utilização de doses não tradicionais de insulinoterapia (muito maiores que as infusões para emergências hiperglicêmicas, em torno de 0,1 ui/kg/hora) e, portanto, a equipe multiprofissional deve ser adequadamente informada.

Vasopressores são reservados a pacientes refratários. As opções de escolha são epinefrina e norepinefrina, com objetivo de manter pressão arterial média (PAM) > 60 mmHg. Evita-se a utilização de dopamina.

Emulsões lipídicas são a gordura utilizada na nutrição parenteral. A emulsão lipídica é uma terapia destinada aos pacientes refratários a todas as medidas. Sua evidência é mais robusta em intoxicações graves por bloqueadores de canais de cálcio. A dose de emulsão a 20% é de 1-1,5 mL/kg IV em 1 min; repetir a cada 3-5 minutos até 8 mL/kg se necessário. Se o paciente responde à primeira dose, manter infusão 0,25-0,5 mL/kg/min até recuperação hemodinâmica (geralmente mantida por 30-60 min).

Alguns autores sugerem que em pacientes gravemente sintomáticos (hipotensão e bradicardia graves, rebaixamento do nível de consciência) as intervenções citadas devem ser prescritas de modo simultâneo, e não escalonadamente.

A internação é obrigatória em todos os pacientes sintomáticos. Assintomáticos com suspeita de ingesta de formulações de liberação estendida também demandam hospitalização para

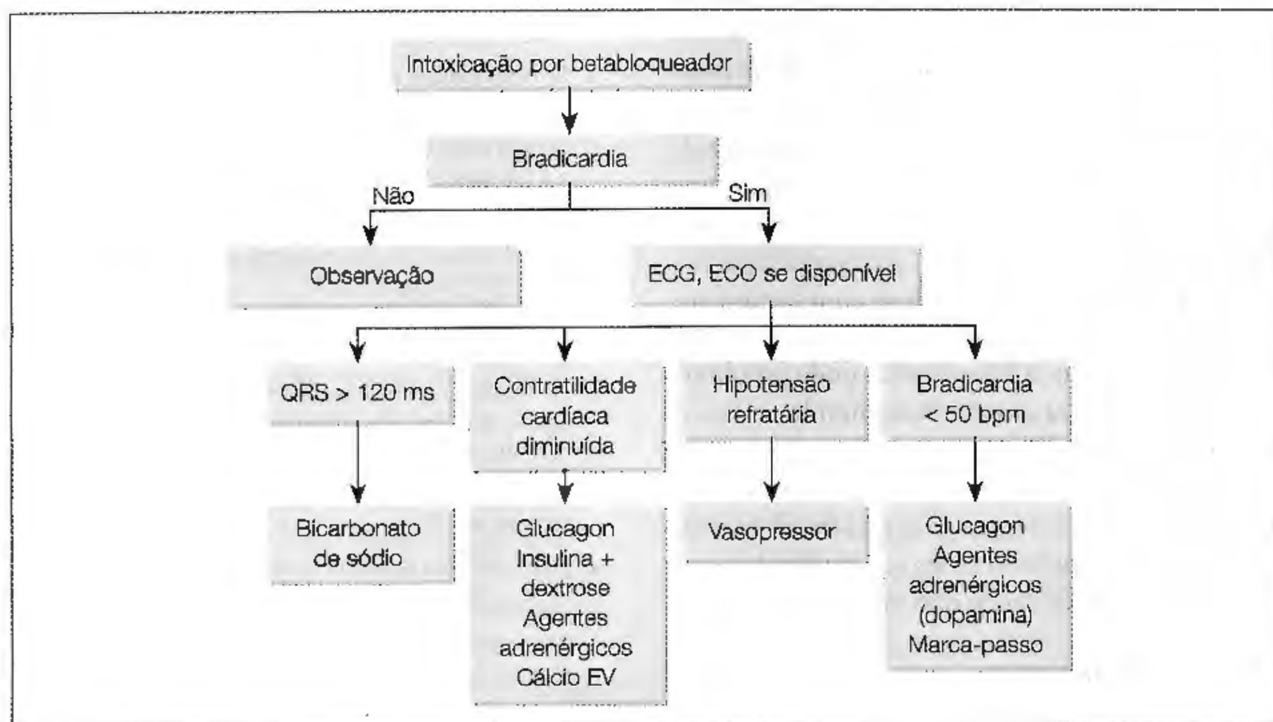


FIGURA 2 Intoxicação por betabloqueador.
ECG: eletrocardiograma; ECO: ecocardiograma.

monitorização cardíaca. Pacientes assintomáticos com ingesta não intencional de formulações de liberação imediata podem receber alta após 6 horas de observação.

Todos os casos suspeitos devem ser notificados (T44.7 - Intoxicação por antagonistas beta-adrenorreceptores não classificados em outra parte).

BLOQUEADORES DO CANAL DE CÁLCIO

Introdução

Tais drogas reduzem o influxo celular de cálcio por meio do bloqueio de canais de cálcio voltagem-dependentes (tipo L) - no miocárdio, isso resulta em redução do cronotropismo e inotropismo (principalmente os não diidropiridínicos); no músculo liso vascular, resulta em hipotensão (principalmente os diidropiridínicos). Entre os fármacos mais utilizados estão verapamil, diltiazem e anlodipino. O início de ação se dá em aproximadamente 2 horas para as formulações de liberação imediata e em até 15 horas para as de liberação estendida. Os fatores de risco que aumentam o potencial de toxicidade são os mesmos dos betabloqu eadores.

Quadro clínico e diagnóstico

O quadro clínico e o diagnóstico são muito semelhantes aos da intoxicação por betabloqueadores. Algumas peculiaridades chamam atenção. Suspeita-se de intoxicação por bloqueadores de canais de cálcio em pacientes bradicárdicos e hipotensos com nível de consciência preservado (limitado pela hipoperfusão, portanto o rebaixamento é um achado tardio) e hiperglicemia (liberação pancreática de insulina prejudicada). O achado de hiperglicemia é um marcador de mau prognóstico. O ECG é obrigatório em todos os pacientes. A hipoperfusão sistêmica pode causar uma acidose com lactato aumentado com ânion gap elevado e baixo nível de bicarbonato sérico. A hipocalemia pode ser observada em *overdoses* graves. Recomenda-se dosar eletrólitos e a função renal.

Não existe teste diagnóstico que confirme toxicidade por bloqueadores de canais de cálcio, pois as dosagens de concentrações séricas de bloqueadores dos canais de cálcio não são disponíveis.

Manejo e tratamento

A descontaminação gastrointestinal com carvão ativado é indicada nas intoxicações por preparações de liberação imediata dentro de 1-2 horas em pacientes acordados com baixo risco de aspiração. A lavagem intestinal é indicada à semelhança de betabloqueador.

Após a administração de cristaloides na terapia de suporte, o tratamento de primeira linha é a infusão de cálcio. Há duas formulações possíveis:

- Gluconato de cálcio (1 g = 4,3 mEq Ca^{2+}): infundir 3-6 g IV, em 3-5 minutos.
- Cloreto de cálcio (1 g = 13,4 mEq Ca^{2+}): infundir 1-2 g IV em 3-5 min.

Possui concentrações de cálcio elementar 3 vezes maiores e necessidade de acesso venoso central para administração.

O efeito do cálcio é breve e pode requerer nova administração em 15-20 min, até o máximo de 4 doses. Os níveis de cálcio e fósforo devem ser monitorizados.

A atropina também pode ser administrada. Porém, uma vez que não há vagotonia, a eficácia é limitada. O glucagon, primeira linha de tratamento para betabloqueador, é utilizado com algum sucesso, porém seu efeito inotrópico e cronotrópico depende de cálcio intracelular. A posologia é a mesma supracitada.

TABELA 9 Tratamento resumido da intoxicação por betabloqueadores

▪ Inicie a monitoração cardiorrespiratória e providencie o eletrocardiograma (ECG)
▪ Glicemia capilar na entrada
▪ Se houver alteração de estado mental e sinais de intoxicação por opioide associada, considerar naloxona
▪ Carvão ativado dose única: se a ingestão for superior a 1 h e sem vômito ou estado mental alterado. Para crianças, mesmo se apenas um comprimido ingerido
▪ Carvão ativado múltiplas doses: para preparações para liberação prolongada
▪ Solução cristaloide para hipotensão: tratamento excessivo pode causar edema pulmonar
▪ Intubação endotraqueal precoce se o estado mental estiver alterado ou se houver instabilidade hemodinâmica
▪ A atropina pode ser utilizada junto com a solução cristaloide
▪ Pacientes sem resposta devem receber sais de cálcio
▪ Glucagon EV como próximo passo
▪ Em pacientes não responsivos, considerar terapia com insulina em altas doses
▪ Terapia com emulsão lipídica EV em pacientes refratários
▪ Outras medidas como dispositivos intraventriculares de assistência em casos refratários

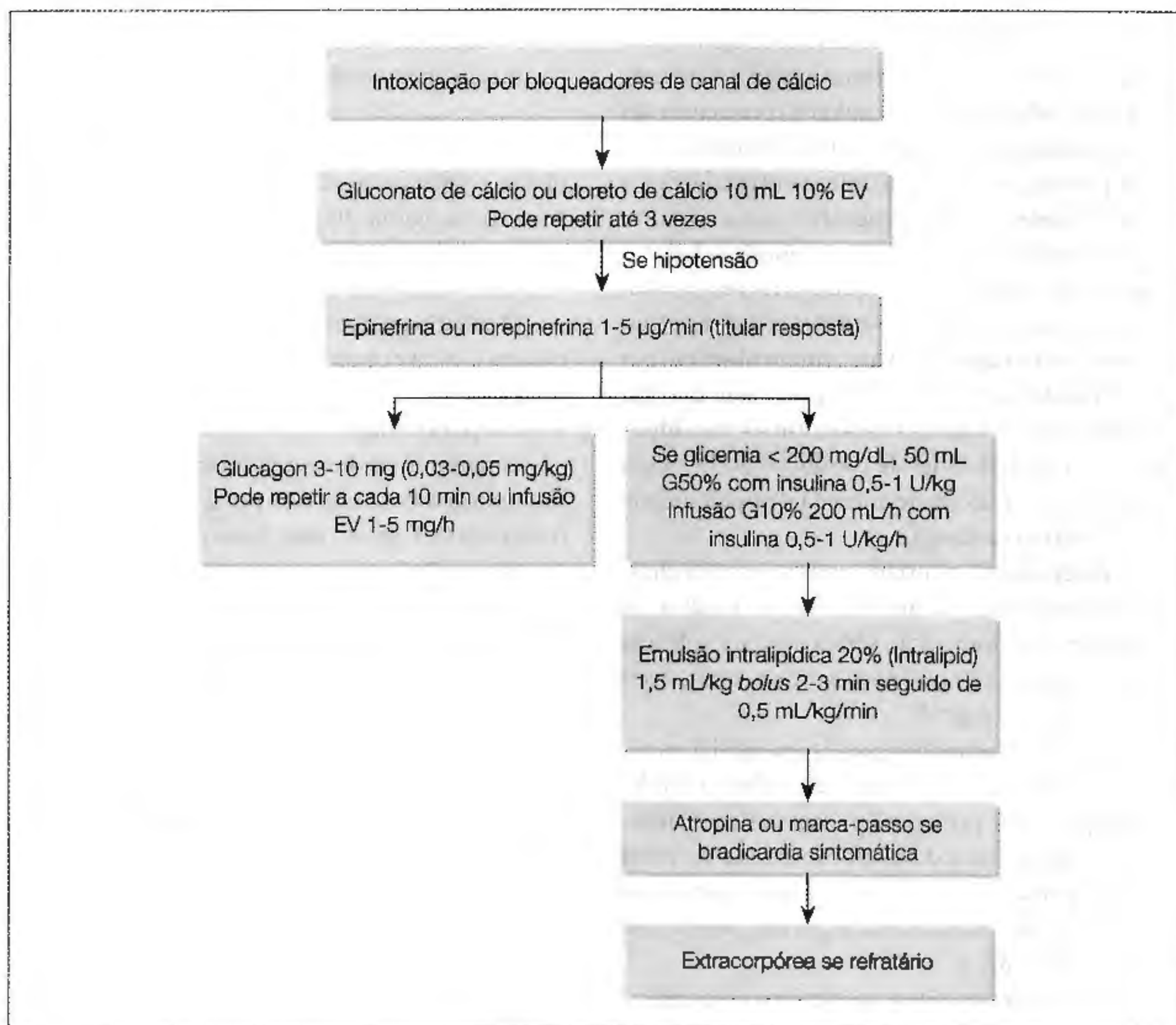


FIGURA 3 Intoxicação por bloqueadores de canal de cálcio.

As recomendações quanto à terapia com hiperinsulinemia-euglicemia, drogas vasoativas e emulsão lipídica intravenosa são as mesmas descritas para intoxicação por betabloqueador.

Ressalta-se aqui que alguns autores também ressalvam a sugestão de adoção de todas as estratégias simultaneamente em pacientes críticos (gravemente hipotensos e bradicárdicos) e pode ser necessária estimulação com marca-passo transcutâneo ou transvenoso, o que melhora a frequência cardíaca, mas não costuma melhorar a hipotensão.

DIGOXINA

Introdução

A digoxina ainda é uma droga comumente prescrita em pacientes portadores de fibrilação atrial e insuficiência cardíaca. Após ingesta VO, há absorção em 1-2 horas e redistribuição secundária aos tecidos dentro de 6 horas. Atua bloqueando a bomba de sódio e potássio dos miocardiócitos, levando indiretamente a um aumento da concentração de cálcio intracelular e consequentemente aumento do inotropismo. Também possui um efeito vagotônico, induzindo bradicardias. Sua dose terapêutica eficaz é muito próxima da dose tóxica, o que aumenta ainda mais a chance de intoxicação. A excreção é predominantemente renal. Os níveis terapêuticos são de 0,8-2 ng/mL e a meia-vida é de 36 horas. São fatores de risco para toxicidade os extremos de idade, descompensação de doenças cardiovasculares de base, coingestão de drogas indutores de bradicardia e hipotensão, *overdose* intencional e hipocalemia.

Quadro clínico e diagnóstico

Sintomas comuns incluem tontura, sintomas gastrointestinais, distúrbios visuais, palpitações e respira-

ção curta. No exame clínico, observam-se bradicardia, tipicamente sem hipotensão; ritmo irregular é comum. Alteração e rebaixamento do nível de consciência são as anormalidaded neurológicad mais frequente.

A presença de extrassístoles ventriculares é a anormalidade eletrocardiográfica mais comum, embora também possam ocorrer bradicardias, taquiarritmias atriais com bloqueio atrioventricular, ritmo juncional e fibrilação ventricular, entre outras. Nas intoxicações agudas é mais comum observarmos taquiarritmias com hipercalemia, ao passo que nas crônicas predominam as bradiarritmias com hipocalemia. Anormalidades de condução no ECG são uma pista para toxicidade antes da disponibilidade do nível sérico da droga.

O diagnóstico é realizado após a suspeita clínica e presença de níveis aumentados da medicação no sangue. A concentração sérica deve ser coletada preferencialmente 6 horas após a ingesta oral. Níveis tóxicos são > 3,5 ng/mL.

Um painel metabólico basal para avaliar os níveis de potássio e função renal é fundamental. K^+ > 5 mEq/L é uma pista para o diagnóstico de intoxicação aguda antes da disponibilidade do nível sérico. Hipocalemia, por sua vez, pode causar maior sensibilidade do miocárdio à digoxina, porém não prediz toxicidade.

Um nível sérico diferente de zero associado a quadro clínico e laboratorial consistente define o diagnóstico.

Manejo e tratamento

A restauração da perfusão renal é fundamental, por ser excreção da droga e predominantemente renal. Para tanto, administram-se cristaloides para correção da hipotensão e da hipovolemia.

A descontaminação gastrointestinal com carvão ativado é indicada dentro de 1-2 horas em pacientes com baixo risco de aspiração.

Um grande passo no manejo adequado envolve definir a necessidade do antídoto específico anticorpo antidigoxina (digoxina imune FAB). As principais indicações são:

- História de ingesta oral > 10 mg em adultos.
- Digoxina sérica > 15 ng/mL dentro de 6 horas da ingestão ou > 10 ng/mL após 6 horas.
- Digoxina sérica persistentemente elevada em pacientes sintomáticos.
- Pacientes usuários de digoxina com arritmia ameaçadora à vida sem nível sérico conhecido.
- Pacientes em terapia com digoxina com K^+ > 5 mEq/L inexplicado, sem nível sérico conhecido.

Uma dose empírica pode ser utilizada quando não se conhece a quantidade ingerida:

- Ingesta aguda: 10-20 frascos (400-800 mg) EV.
- Acúmulo crônico: 3-6 frascos (120-240 mg) EV.

O cálculo da dose quando o nível sérico de digoxina é estável e conhecido é: $\text{digoxina}_{\text{sérica}}$ (ng/mL) × peso (kg)/100 = número de frascos (arredondar para cima).

Quando se conhece o montante ingerido, basta multiplicar a dose ingerida por 2 e o resultado será o número de frascos (cada frasco neutraliza 0,5 mg de digoxina).

O efeito do antídoto tipicamente se inicia em 20-30 minutos (máximo de 90 minutos).

A administração do anticorpo habitualmente corrige a hipercalemia no contexto da intoxicação aguda. Vale lembrar que *bolus* endovenoso de cálcio para tratamento de hipercalemia em pacientes intoxicados por digoxina não é recomendado, pelo potencial arritmogênico.

Todo caso suspeito deve ser notificado (T46.0 - Intoxicação por glicosídeos estimulantes do coração e substâncias de ação semelhante).

SALICILATOS

Introdução

Possuem como principal representante o ácido acetilsalicílico (AAS/Aspirina®), amplamente utilizado no mundo todo. A meia-vida dessa medicação é bastante variável, podendo demorar entre 20 a 36 horas e é menor quanto maior o pH urinário (urina alcalina). Uma intoxicação fatal pode ocorrer se a ingestão for superior a 10 g. Essas medicações atuam estimulando o centro respiratório, aumentando o metabolismo celular e inibindo o ciclo de Krebs e a agregação plaquetária e, em doses altas, diminuindo até mesmo a produção de fatores de coagulação.

As principais causas da intoxicação são *overdoses* intencionais ou acidentais. O pico sérico ocorre em 4-8 horas da ingesta aguda. A meia-vida, na intoxicação, é de 18-36 horas e com a alcalinização do pH urinário acima de 7,4 reduz para 6-8 horas.

Quadro clínico

As principais manifestações clínicas se iniciam em uma fase precoce (3 a 6 horas após ingesta

oral) com zumbido, vertigem, náuseas, vômitos, diarreia, sudorese e febre. Com o passar do tempo podem evoluir com taquipneia, desidratação, confusão mental, rebaixamento do nível de consciência, acidose metabólica grave com ânion gap aumentado, edema pulmonar e choque cardiogênico. Esses pacientes também apresentam hipoglicemia devido ao aumento do metabolismo celular.

Diagnóstico

A suspeita clínica deve ser feita diante de um paciente com distúrbio acidobásico sem causa aparente. Classicamente, a gasometria arterial mostra acidose metabólica com ânion gap aumentado associada à alcalose respiratória. Outras causas de acidose metabólica com ânion gap aumentado devem ser excluídas (checar glicemia, cetonúria e cetonemia, lactato). Avaliação bioquímica ampla, função renal e hepática são fundamentais. Hipoglicemia e hipocalemia são outros achados típicos. Alargamento do TP pode estar presente.

O diagnóstico é confirmado pelo aumento dos níveis séricos de salicilato. Os níveis séricos devem ser acompanhados a cada 3 horas, até que haja clara tendência de queda e o quadro clínico tenha se estabilizado. A toxicidade começa a se manifestar com níveis acima de 30 mg/dL. Os níveis de salicilato podem não ser representativos da gravidade em intoxicações crônicas.

Manejo e tratamento

A intubação orotraqueal deve ser reservada aos casos de rebaixamento do nível de consciência e insuficiência respiratória refratária, uma vez que, se realizada muito precocemente, durante a sedação e o bloqueio neuromuscular pode haver uma piora da acidose e PCR. Durante a intubação, portanto, recomenda-se manter maiores volumes minuto e baixa $PaCO_2$.

O carvão ativado pode ser aplicado em múltiplas doses e em até 24 horas, principalmente se houver ingestão de comprimidos de liberação prolongada ou suspeita de espasmo de piloro. Alguns autores, contudo, devido à inconsistência de benefício desta estratégia, recomendam somente na primeira hora pós ingesta.

Orienta-se expansão volêmica com cristaloides 10-15 mL/kg/h na presença de choque hipovolêmico. Atentar para edema pulmonar e cerebral e preferir drogas vasoativas para manter perfusão periférica adequada nessas condições. Devemos controlar a glicemia e correção se necessário, objetivando manter níveis séricos entre 80-120 mg/dL. Vitamina K endovenosa é indicada se houver distúrbios de coagulação (tempo de protrombina alargado). Os níveis séricos de potássio devem ser monitorizados e a reposição mantida mesmo se os valores ficarem dentro da normalidade devido ao risco do aumento de hipocalemia.

A alcalinização urinária deve ser iniciada assim que possível em pacientes com sintomas clínicos leves e pH < 7,3 ou sintomas moderados. A dose inicial é de 1-2 mEq/kg em *bolus*, seguida de infusão de solução bicarbonatada (150 mL de $NaHCO_3$ 8,4% em 1.000 mL de glicose 5%) para manter o pH urinário entre 7,5-8,0. Medidas de potássio horárias devem ser mantidas. A alcalemia por alcalose respiratória não contraindica a infusão de bicarbonato. Seriamos gasometria a cada 2 horas para evitar que o pH arterial ultrapasse 7,6.

Hemodiálise é uma medida efetiva para clareamento do salicilato. Está indicada nas seguintes situações:

- Salicilato > 100 mg/dK mesmo na ausência de gravidade clínica.
- Acidose metabólica grave (pH < 7,2) ou distúrbios hidroeletrolíticos.
- Toxicidade do SNC (*delirium*, coma, letargia).
- Hiperventilação grave ($PaCO_2$ < 25 mmHg).
- Edema pulmonar ou hipóxia.

TABELA 10 Estratificação da intoxicação conforme nível sérico e manifestações clínicas

Gravidade	Nível sérico	Sintomas	Distúrbio acidobásico
Leve	30-60 mg/dL	Letargia, náusea, vômito, zumbido, tontura	Alcalemia (alcalose respiratória)
Moderada	60-80 mg/dL	Os sintomas descritos acima + taquipneia, febre, sudorese, desidratação, incoordenação, inquietação	pH sérico normal (acidose metabólica + alcalose respiratória)
Grave	> 80 mg/dL	Hipotensão, acidose metabólica mesmo pós-ressuscitação volêmica, injúria renal aguda, alucinações, estupor, convulsões, coma	Acidemia (pH < 7,35)

- Edema cerebral.
- Insuficiência renal (ClCr < 45 mL/min) não responsiva a hidratação.
- Pacientes em ventilação mecânica.

ANTICOLINÉRGICOS

Os agentes anticolinérgicos incluem uma série de substâncias, desde plantas (p. ex., "saia branca", "trombeta de anjo") até medicamentos de usos mais variáveis (ranitidina, buscopam, ipratrópio, biperideno, ciclobenzaprina e olanzapina). Eles atuam como antagonistas dos receptores muscarínicos periféricos e centrais. As principais manifestações clínicas são agitação, alucinação, midríase, taquicardia, rubor facial, pele e mucosas secas, diminuição do peristaltismo e retenção urinária. A Tabela 11 resume as principais manifestações da intoxicação por anticolinérgicos.

O diagnóstico também é exclusivamente clínico. A quantificação do nível sérico das drogas é pouco disponível e sem muita utilidade prática. Entre os principais diagnósticos diferenciais estão agentes simpaticomiméticos (cocaína, anfetaminas, ecstasy), dando síndrome adrenérgica, agentes serotoninérgicos e salicilatos.

O manejo e o tratamento incluem:

- Medidas de suporte: monitorização, suporte de oxigênio, intubação orotraqueal se rebaixamento do nível de consciência, hidratação adequada, coleta de exames laboratoriais e correção de eventuais distúrbios hidroeletrolíticos.
- Carvão ativado pode ser tentado em até 2 horas, se nível de consciência adequado. Como há diminuição da motilidade intestinal, pode ser realizado mais tardiamente.
- Se quadro de agitação importante, hipertermia ou convulsões, podem ser utilizados benzodiazepínicos como sintomáticos.
- O antígeno específico é a fisostigmina 1-2 mg EV em 2-5 min. No entanto, seu uso é bastante controverso devido ao risco de induzir bradicardia e parada cardiorrespiratória.
- Todos os casos suspeitos devem ser notificados (T44.3 – Intoxicação por outros parassimpaticolíticos [anticolinérgicos e antimuscarínicos] e espasmolíticos não classificados em outra parte).

TABELA 11 Intoxicação por anticolinérgicos

1. Vermelhidão com vasodilatação cutânea em pacientes pletóricos com aumento da temperatura local
2. Pele e mucosas secas
3. Aumento de temperatura até hipertermia
4. Alterações visuais tanto na constrição pupilar como na acomodação visual, que se manifesta como visão turva
5. Alterações do sistema nervoso central incluindo *delirium* e alucineções
6. Retenção urinária

LITERATURA RECOMENDADA

1. Boyer EW. Salicylate poisoning in adults. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 8 jul. 2018.
2. Greshaw C, LoVecchio F. Barbiturates. In: Tintinalli JE. Tintinalli emergency medicine. McGraw-Hill; 2016.
3. Gussow L, Carlson A. Sedative hypnoptics. In: Walls RM, Hockberger RS, Gausche-Hill M, et al. Rosen's emergency medicine. Philadelphia: Elsevier; 2018.
4. Hack JB, Hoffman RS. General management of poisoned patients. In: Tintinalli JE. Emergency Medicine – American College of Emergency Physicians. 6. ed. New York: McGraw-Hill; 2004. p. 1015-22.
5. Hampton LM, Daubresse M, Chang HY, et al. Emergency department visits by adults for psychiatric medication adverse events. JAMA Psychiatry. 2014;71:1006.
6. Heard K. Acetaminophen poisoning in adults: treatment. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 3 jul. 2018.
7. Hernandez EMM, Rodrigues RMR, Torres TM. Manual de toxicologia clínica: orientações para assistência e vigilância das intoxicações agudas. 1. ed. São Paulo: Secretaria Municipal da Saúde; 2017. 465 p.
8. Linden CH, Watson WA. Approach to the poisoned patient. Clinical practice of emergency medicine. 4. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 1436-45.
9. Perrone J. Lithium poisoning. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 30 jun. 2018.
10. Salhanick SD. Tricyclic antidepressant poisoning. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 31 jul. 2018.
11. Walls RM. Rosen's emergency medicine, concepts and clinical practice. 9. ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.

111

Intoxicações ambientais

Caio Godoy Rodrigues
Victor Paro da Cunha
Lucas Oliveira Marino

Pontos importantes

- Na intoxicação por organofosforados (OF) e carbamatos (CB), os sintomas decorrem da inibição da acetilcolinesterase (síndrome colinérgica). A terapia específica consiste na administração de atropina endovenosa e deve ser realizada o mais cedo possível. A pralidoxima é indicada em pacientes com intoxicações por OF moderadas ou graves.
- Após a absorção, o paraquat migra para o interior das células, onde atua no estado REDOX. Utiliza-se O_2 suplementar apenas se $PaO_2 < 50$ mmHg ou dispneia progressiva (risco de aceleração da produção de espécies reativas de oxigênio [ERO] e agravamento da toxicidade). Carvão ativado independentemente do tempo da ingesta é indicado em todos os casos. Não há tratamento específico.
- O glifosato é comercializado juntamente com o surfactante POEA, cuja toxicidade é responsável pelo quadro clínico. A gravidade está relacionada à quantidade de surfactante ingerido. O diagnóstico é clínico. Não há benefício de lavagem gástrica e carvão ativado. Considera-se a infusão de emulsão lipídica em pacientes com ingesta de grande quantidade (≥ 100 mL).
- Os rodentecidas antagonistas da vitamina K são encontrados em venenos de rato. Como a concentração nos produtos é baixa, raramente ocorrem intoxicações graves.
- Os hidrocarbonetos possuem um amplo espectro de potencial tóxico, desde baixa toxicidade e lesão no órgão com que entrou em contato até alterações sistêmicas graves. A prioridade inicial do atendimento é a estabilização. A realização de lavagem gástrica e o uso de carvão ativado é contraindicada.
- Na ingestão de cáusticos, a presença de disfagia, lesões em cavidade oral, odinofagia, sialorreia e disfonia corrobora lesão esofágica, porém a ausência desses sinais não a exclui. A EDA deve ser realizada idealmente dentro de 24 horas da ingesta e é contraindicada caso haja sinais de perfuração ou instabilidade hemodinâmica.
- Na exposição cutânea a cáusticos, recomenda-se irrigação cutânea copiosa com água aquecida sob baixas pressões até o pH da área se encontrar próximo de 7.
- O ácido fluorídrico é utilizado na indústria na produção de sais fluorados e na purificação de minérios e também é utilizado como limpa-pedra comercial. Pode causar lesões ósseas sem a presença de lesões cutâneas, hipocalcemia, hipomagnesemia e hipercalemia. O manejo da exposição deve ser feito com a lavagem copiosa do local exposto com água e aplicação de gluconato de cálcio em gel no local.
- A exposição ao cianeto é uma das intoxicações mais letais. Atua inibindo a citocromo oxidase, o que culmina no metabolismo anaeróbico, independentemente da oferta de oxigênio. Os níveis arteriais de oxigênio e a oximetria de pulso são normais. Prioriza-se a administração do antídoto (hidroxicobalamina) com maior brevidade possível. Deve-se remover o paciente da fonte de cianeto.
- O monóxido de carbono liga-se à hemoglobina (carboxi-hemoglobina) com afinidade 300 vezes superior à do oxigênio. A oximetria de pulso não é útil, pois não consegue diferenciar a carboxiemoglobina da oxiemoglobina. O tratamento é feito com oferta de O_2 a 100%.

INTRODUÇÃO

Organofosforados (OF) (p. ex., malathion; parathion; fenthion) e carbamatos (CB) (p. ex., aldicarb; carbofuran; carbaryl) são compostos orgânicos utilizados principalmente como inseticidas na agricultura, como arma química e em ataques terroristas. Um exemplo disso foi a utilização de gás Sarin, em 1995, em ataque terrorista no metrô de

Tóquio. Estima-se que anualmente 3.000.000 de pessoas são expostas a esses compostos. No ano de 2017, tivemos 3.859 intoxicações por agrotóxicos notificadas no SUS. Além do uso como agrotóxico, podemos encontrar esses compostos em venenos de rato clandestinos (chumbinho). As intoxicações agudas ocorrem principalmente por tentativa de suicídio e por aplicação dos produtos sem uso de equipamentos de proteção individual (EPIs). Seu uso domiciliar é proibido, sendo restrito ao ambiente rural.

Esses compostos são facilmente absorvidos pela pele, pelo pulmão e trato gastrointestinal. Ligam-se, então, à enzima acetilcolinesterase – os OF levam a uma alteração conformacional da enzima, provocando uma perda de função irreversível, enquanto os CB inibem temporariamente sua atividade, normalmente por 24-48 horas. A acetilcolinesterase é responsável pela hidrólise da acetilcolina em colina e ácido acético, sendo que sua inibição leva a um acúmulo de acetilcolina nas sinapses nervosas e na junção neuromuscular. Além disso, esses compostos apresentam toxicidade neuronal e podem levar a neuropatias.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O tempo para o aparecimento dos sintomas depende da via de contaminação: exposição oral ou respiratória leva a sintomas dentro de 3 horas, enquanto a exposição cutânea leva a sintomas mais tardiamente, em até 12 horas após a exposição. Os sintomas decorrem do excesso de acetilcolina que leva a uma síndrome colinérgica.

No exame físico, chamam a atenção a sialorreia, o lacrimejamento intenso e a miose, além de roncos na ausculta pulmonar que indicam broncorreia. O paciente pode encontrar-se em insuficiência respiratória tanto pela broncorreia como pela fraqueza muscular e depressão respiratória. Apesar de o paciente poder apresentar taquicardia e hipertensão por ativação simpática, o mais comum é bradicardia e hipotensão, podendo cursar com bloqueios atrioventriculares e aumento do intervalo QT.

Cerca de 10-40% dos pacientes apresentam a síndrome intermediária, que consiste em sintomas neurológicos que surgem após 24 a 96 horas da exposição caracterizados por fraqueza muscular proximal, diminuição de reflexos tendinosos profundos, fraqueza na flexão do pescoço e alteração de pares cranianos. A síndrome intermediária é mais comum na intoxicação por OF lipossolúveis, sendo raramente descrita na intoxicação por CB.

Além da síndrome intermediária, os OF podem levar a uma neuropatia tardia que surge 1-3 semanas após a exposição. Cursa com parestesias em bota e luva, seguida de uma polineuropatia motora simétrica que se inicia em membros inferiores e progride para os membros superiores.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da intoxicação por OF e CB é eminentemente clínico – deve-se levar em conta a exposição ou provável exposição associada ao quadro de síndrome colinérgica. Vale ressaltar que é importante sempre buscar o nome do composto e o tempo da exposição. Caso o paciente não traga, deve-se pedir que familiares ou pessoas próximas procurem por frascos e recipientes. Em caso de dúvida diagnóstica, pode-se realizar prova terapêutica com 1 mg de atropina endovenosa – se o paciente não apresentar sinais anticolinérgicos (taquicardia, midríase) após a administração de atropina, o diagnóstico de síndrome colinérgica é reforçado.

A medida da atividade eritrocitária da acetilcolinesterase é proporcional ao grau de toxicidade, podendo auxiliar no diagnóstico, porém é um exame pouco disponível e demorado. A medida da atividade da pseudocolinesterase (butirilcolineste-

TABELA 1 Sinais e sintomas da síndrome colinérgica e respectivos locais e receptores de acetilcolina responsáveis

SNP – receptor muscarínico	SNS – receptor nicotínico	Placa neuromuscular – receptor nicotínico	SNC
Miose, lacrimejamento, salivação, sudorese, broncorreia, broncoconstrição, bradicardia, hipotensão, dor abdominal, vômitos, diarreia, incontinência urinária	Taquicardia, hipertensão	Fasciculações, fraqueza muscular, hiporreflexia	Convulsões, depressão respiratória, rebaixamento do nível de consciência, agitação, confusão mental, ataxia, coma

SNC: sistema nervoso central; SNP: sistema nervoso parassimpático; SNS: sistema nervoso simpático.

rase) é um exame mais disponível, entretanto não tem utilidade na intoxicação aguda.

Devemos coletar hemograma, glicemia, função hepática e renal, eletrólitos, gasometria, creatinofosfoquinase (CPK) e eletrocardiograma em toda suspeita de intoxicação. Tanto os OF como os CB apresentam metabolização hepática e excreção renal, sendo importante avaliar a função desses órgãos.

MANEJO

A equipe médica deve estar paramentada e realizar o atendimento em ambiente de preferência ventilado, a fim de evitar a própria exposição tópica ao químico.

O atendimento inicial visa à estabilização do paciente. Em caso de rebaixamento do nível de consciência ou insuficiência respiratória, devemos realizar intubação orotraqueal precoce. Evita-se o uso de succinilcolina nestes pacientes, pois essa droga também é degradada pela acetilcolinesterase e terá o seu efeito prolongado. O uso de bloqueadores neuromusculares despolarizantes (p. ex., rocurônio) é indicado, porém doses maiores que as habituais são eventualmente necessárias devido à competição com a acetilcolina na junção neuromuscular.

Em caso de bradicardia, orienta-se realizar o tratamento habitual (mais detalhes no Capítulo "Bradicardias"). No paciente hipotenso, a expansão com cristaloides está indicada, assim como o uso de drogas vasoativas se necessário. Na ocorrência de convulsões, benzodiazepínicos são a droga de escolha – não há evidências do uso de fenitonína nesses pacientes.

A descontaminação é uma medida concomitante à estabilização clínica. Em caso de exposição tópica, retira-se toda a roupa do paciente e realiza-se a lavagem abundante da pele com água corrente. A lavagem gástrica não é indicada. O uso de carvão ativado na dose de 1 mg/kg (máximo de 100 mg) em ingesta via oral em menos de 1 hora pode ser considerado, com benefício incerto. Contraindica-se a indução de vômitos devido ao elevado risco de broncoaspiração e à ausência de eficácia desse método de descontaminação.

A terapia específica na intoxicação por OF e CB consiste na administração de atropina endovenosa e deve ser realizada o mais cedo possível. A atropina compete pela acetilcolina nos receptores muscarínicos e reverte seus efeitos. Deve-se realizar *bolus* de 1-4 mg (0,05-0,1 mg/kg em crianças) a cada 2-15 minutos até que as manifestações respiratórias (broncorreia e depressão respiratória) sejam revertidas. Uma maneira simples de guiar a terapia é a ausculta pulmonar – administra-se atropina até não se auscultar mais roncos. Podem ser necessárias múltiplas doses até o efeito desejado. Vale ressaltar que a taquicardia e midríase não são parâmetros adequados para guiar o tratamento. Como a ligação do OF é irreversível e o efeito dos CB dura 24-48 horas, após o *bolus* inicial descrito, é necessário realizar atropina em bomba de infusão contínua até que os efeitos da intoxicação sejam revertidos.

A pralidoxima, assim como outras oximas, agem nas manifestações nicotínicas da intoxicação. As evidências do uso em intoxicações agudas são inconsistentes na literatura. O seu uso é indicado em pacientes com intoxicações por OF moderadas ou graves. Deve-se realizar *bolus* de 30 mg/kg endovenoso em 30 minutos seguido de infusão contínua de 8 mg/kg/h até 12 horas após o desaparecimento dos sintomas colinérgicos. Não há estudos do uso em intoxicações por CB.

Toda suspeita de intoxicação ou intoxicação confirmada deve ser notificada (CID 10: T60.0).

PARAQUAT

O paraquat é um herbicida dipiridílico seletivo utilizado para controle de ervas daninhas e como desfolhante pré-colheita. Esse composto é proibido em muitos países do mundo devido à alta letalidade de sua ingestão, porém ainda é amplamente utilizado em países em desenvolvimento, principalmente na Ásia e nas Américas.

TABELA 2 Resumo do manejo inicial da intoxicação por inibidores da acetilcolinesterase

A – Vias aéreas	Intubação precoce se RNC ou IRespA – evitar succinilcolina
B – Respiratório	Fornecer oxigênio se hipoxemia
C – Cardiovascular	Tratar a bradicardia, expansão volêmica e DVA se necessário
D – Neurológico	BZD se convulsões
E – Exposição	Realizar a descontaminação, retirar a roupa e lavar abundantemente se exposição tópica; carvão ativado de ingestão < 1 hora
Antídoto	Atropina em *bolus* seguido de BIC o mais rápido possível Pralidoxima em intoxicações moderadas e graves

BIC: bomba de infusão contínua; BZD: benzodiazepínico; DVA: droga vasoativa; IRespA: insuficiência respiratória aguda; RNC: rebaixamento do nível de consciência.

O contato do paraquat com a pele leva apenas à lesão local, sem absorção sistêmica. Não há absorção por via respiratória. Porém, a ingesta via oral, seja acidental ou por tentativa de suicídio, apresenta alta letalidade – sua dose letal é estimada em 10-20 mL para adultos e 4-5 mL para crianças.

Após a absorção, o paraquat migra para o interior das células, onde atua no estado REDOX provocando a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) e consumindo NADPH, um dos principais mecanismos de defesa celular contra o estresse oxidativo. A produção de radicais livres e ERO acarreta disfunção mitocondrial, peroxidação de lipídeos, necrose e apoptose. Todo esse processo leva a uma extensa resposta inflamatória. Os efeitos descritos acima ocorrem principalmente nos órgãos com alto fluxo de sangue e grande necessidade de oxigênio: pulmão, rim, fígado e coração. O paraquat não atravessa a barreira hematoencefálica e, portanto, não ocasiona toxicidade direta ao sistema nervoso central.

Sua ingesta, quase sempre fatal, cursa com disfunção de múltiplos órgãos em horas a dias. Seu efeito principal ocorre no pulmão – provoca uma alveolite aguda que progride para fibrose pulmonar, sendo a principal causa de óbito. Além disso, causa lesão renal importante, muitas vezes com necessidade de diálise, e falência hepática aguda.

Devido a sua grande toxicidade, os herbicidas com essa substância contêm um composto emético na sua fórmula com o intuito de diminuir a sua absorção com a indução de vômitos.

Manifestações clínicas

A ingestão de pequena quantidade acarreta toxicidade renal e pulmonar em dias. Inicialmente, o paciente apresenta dor e edema na cavidade oral e na garganta, eventualmente com lesões nessas regiões. Além disso, podem ocorrer manifestações do trato gastrointestinal como náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia, além de lesões em faringe, esôfago e estômago com risco de perfuração. Nos primeiros dias, o paciente pode apresentar sensação de queimação na pele, sintoma que está associado com um maior risco de óbito.

Após as primeiras 24 horas, notam-se os primeiros sinais de lesão orgânica – o paciente pode apresentar pancreatite, mediastinite, tosse, disfonia, colestase, lesão hepática, oligúria e injúria renal aguda. Após 1-2 semanas da ingesta, apresenta edema pulmonar, fibrose pulmonar, arritmias, convulsões e choque, levando ao óbito.

A ingesta de grandes quantidades cursa com quadro agudo e agressivo com falência fulminante de órgãos: edema pulmonar, choque cardiogênico, falência renal e hepática, convulsões. Esses pacientes geralmente se apresentam hipoxêmicos, com acidose metabólica persistente e chocados. O óbito ocorre por falência múltipla de órgãos em horas a poucos dias.

Diagnóstico

O diagnóstico depende da história de exposição e quadro clínico sugestivo com evidência de lesão de órgão, podendo ser confirmado por testes específicos.

Em pacientes com intoxicação por paraquat, recomenda-se colher exames na admissão e repeti-los a cada 6-12 horas. Avaliam-se a função renal e eletrólitos devido à toxicidade renal, gasometria (pode apresentar alcalose devido aos vômitos e acidose metabólica pela sua toxicidade), lactato arterial (seu nível se associa a gravidade da intoxicação e pode indicar falência de múltiplos órgãos durante a evolução) e função e enzimas hepáticas. Em pacientes com hipoxemia, insuficiência respiratória aguda ou alteração da ausculta pulmonar, exames de imagem do tórax (radiografia, tomografia computadorizada) ajudam a determinar o grau de lesão pulmonar e, conforme seguimento, a progressão da lesão.

Devemos coletar amostra urinária de todo paciente com suspeita de intoxicação por paraquat a fim de se realizar o teste qualitativo. Adiciona-se ditionito de sódio na urina, que apresenta mudança de sua coloração para azul com intensidade proporcional à concentração de paraquat.

Manejo

Mantém-se em observação por pelo menos 12 horas todo paciente que presumidamente tenha ingerido paraquat, independentemente da quantidade ou do resultado de exames laboratoriais, pois os sintomas iniciais podem surgir em até 12 horas.

Devemos realizar a monitorização de sinais vitais e a punção de acesso venoso calibroso na admissão. Geralmente, os pacientes se apresentam desidratados devido aos vômitos. Orienta-se administrar hidratação venosa com o objetivo de manutenção do débito urinário a fim de garantir a eliminação renal do paraquat. Evita-se o uso de oxigênio suplementar pelo risco de aceleraração da produção de ERO e agrava-

mento da toxicidade – utiliza-se O_2 suplementar apenas se $PaO_2 < 50$ mmHg ou se dispneia progressiva.

O uso de carvão ativado (1 mg/kg até 100 mg via oral ou SNE), independentemente do tempo da ingesta, é indicado em todos os casos – apresenta melhor eficácia em até 2 horas da ingesta, porém devido à grande toxicidade do paraquat, o risco do uso de carvão independentemente do tempo é menor que o benefício desse método em diminuir a absorção da substância. Cuidado especial deve ser tomado com a lavagem gástrica devido à possibilidade de lesão da mucosa gástrica pelo paraquat – recomenda-se realizar apenas até 1 hora da ingesta.

Não há tratamento específico, apesar de vários métodos terem sido estudados. A remoção por hemodiálise ou hemoperfusão precoce (de 2 a 6 horas) é indicada, apesar de resultados controversos na literatura.

O uso de corticoide com ciclofosfamida foi estudado visando ao controle da resposta inflamatória. Uma revisão da *Cochrane* com três ensaios clínicos com um total de 164 pacientes foi positiva para a redução de mortalidade, porém um ensaio clínico recente com 298 pacientes não demonstrou benefício.

Estudos com antioxidantes como vitamina E, vitamina C e N-acetilcisteína mostraram benefícios em animais, porém faltam estudos em seres humanos para comprovar sua eficácia.

Alguns autores recomendam o uso de dexametasona 8 mg 8/8 h por 3 dias, n-acetilcisteína em *bolus* de 150 mg/kg em 60 minutos seguido de 50 mg/kg nas próximas 4 horas e 100 mg/kg nas próximas 16 horas (dose semelhante à da intoxicação por paracetamol) e vitamina C, além das medidas de descontaminação, hemodiálise ou hemoperfusão precoce e suporte.

A ingesta de mais de 30 mL é habitualmente letal. Quando há manifestação de toxicidade sistêmica, como a ocorrência de fibrose pulmonar, as lesões são irreversíveis e progressivas e a chance de melhora é pequena. Pacientes com hipotensão refratária, hipoxemia grave, taquipneia em ar ambiente e evidência de mediastinite têm pouco benefício de medidas invasivas. Nesses casos considera-se a realização de medidas de conforto em detrimento de procedimentos invasivos devido à baixíssima probabilidade de reversão do quadro.

Toda intoxicação por paraquat é de notificação obrigatória em sua suspeita e após sua confirmação (CID 10: T60.3).

PIRETROIDES

Os piretroides são inseticidas sintéticos derivados das piretrinas naturais, encontradas nas flores de crisântemo. São utilizados em plantações, criações de animais e também em uso domiciliar, como composto de inseticidas encontrados no mercado.

Apresentam baixa absorção cutânea, sendo absorvidos principalmente em caso de ingesta oral ou via respiratória. Não possuem toxicidade pulmonar direta, mas manifestações respiratórias podem ocorrer devido ao solvente utilizado como veículo. Agem nos axônios prolongando a despolarização dos canais de sódio, levando a uma hiperexcitação do sistema nervoso. Sua ingesta é potencialmente letal na dose de 10 a 100 g – os produtos de uso doméstico possuem uma concentração baixa, raramente atingindo a dose letal. Os produtos agrícolas, veterinários e clandestinos apresentam concentração maior, porém também é rara a ingesta em dose letal.

Manifestações clínicas

A ingesta raramente leva o paciente a risco de morte devido à sua alta dose letal. A ingesta via oral pode levar a sintomas gastrointestinais como náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia. Além disso, o paciente pode apresentar cefaleia, tontura, salivação e sintomas semelhantes aos de uma reação alérgica. A exposição, principalmente respiratória, pode levar a broncoespasmo e pneumonite (principalmente por ação do veículo). Pode haver sensação de formigamento ou queimação em região da pele que teve contato com a substância. Sintomas neurológicos não são comuns, porém existe relato de convulsões e neuropatias associadas com a ingesta de grande quantidade do composto.

Diagnóstico

O diagnóstico é clínico, não havendo teste específico. Devemos sempre solicitar o rótulo do produto ingerido. Em caso de sintomas sistêmicos, deve-se realizar a coleta de hemograma, função hepática e renal, eletrólitos, gasometria e eletrocardiograma.

Manejo

O tratamento é sintomático e não há antídoto específico. Em caso de exposição cutânea, deve-se realizar a lavagem da pele e cabelo com água corrente e sabão. Em caso de ingesta de grande quantidade (mais de 10 g de piretroide), pode-se considerar a realização de lavagem gástrica, seguida de carvão ativado se

dentro de 1 hora da exposição e o diluente do produto não for um derivado do petróleo.

Toda intoxicação por piretroide é de notificação obrigatória em sua suspeita e após sua confirmação (CID 10: T60.2).

GLIFOSATO

O glifosato (p. ex., Roundup®), conhecido popularmente como *mata-mato*, é um herbicida aminofosfonato utilizado na agricultura para controle de ervas daninhas. É um dos compostos mais vendidos no mundo, sendo responsável por quase metade do mercado de agrotóxicos e, no Brasil, seu uso é liberado apenas para áreas rurais – apesar disso, é prevalente a utilização não autorizada em zonas urbanas.

A substância é absorvida por ingestão oral, não tendo boa absorção cutânea. Seu mecanismo de toxicidade ainda não está completamente elucidado. É irritante para o trato gastrointestinal e em altas concentrações pode apresentar efeito corrosivo. É comercializado juntamente com o surfactante polioxietileno amina (POEA), cuja toxicidade é maior que a do glifosato, sendo responsável pelo quadro clínico.

Manifestações clínicas

Devido ao seu efeito irritante, os sintomas são caracterizados principalmente por náuseas, vômitos e diarreia. Ingesta em grande quantidade pode levar à lesão caústica do trato gastrointestinal, cursando com disfagia e perfuração intestinal. A gravidade do quadro clínico, que pode se apresentar com hipotensão, arritmias, alteração do nível de consciência, insuficiência respiratória e injúria renal aguda, está relacionada à quantidade de surfactante ingerido.

Diagnóstico

O diagnóstico é clinico, baseado na suspeita de ingesta e no quadro clínico. Em pacientes com sintomas sistêmicos, devemos colher hemograma, função renal e hepática, eletrólitos, gasometria, CPK e eletrocardiograma. Não há exame específico.

Manejo

O tratamento é de suporte e sintomático. Não há benefício de lavagem gástrica e carvão ativado. Em caso de sintomas sistêmicos como hipotensão ou insuficiência respiratória, recomenda-se encaminhamento a sala de emergência. Na suspeita de lesão caústica, maneja-se de forma semelhante a ingesta de caústicos (descrita neste capítulo).

Um estudo mostrou que a infusão de emulsão lipídica diminuiu a incidência de hipotensão e arritmia, portanto considera-se sua administração em pacientes com ingesta de grande quantidade (≥ 100 mL).

Toda suspeita de intoxicação ou intoxicação confirmada por glifosato deve ser notificada (CID 10: T60.3).

RODENTECIDAS ANTAGONISTAS DA VITAMINA K

Os rodentecidas comerciais, venenos de rato encontrados no mercado e em lojas de produtos agrícolas, podem ser múltiplos produtos, muitas vezes não identificados. Uma classe de rodenticidas usados são compostos por antagonistas da vitamina K, como varfarina, coumatetralil ou supervarfarinas (composto mais potente e de duração mais prolongada).

Apresentam absorção exclusivamente oral, e são antagonistas competitivos da vitamina K, alterando a síntese dos fatores II, VII, IX e X da coagulação, além da redução da produção de proteína C e S.

A ingesta de 10 a 20 mg de varfarina não causa intoxicação grave. As doses consideradas tóxicas de brodifacoum, difenacoum e clorafacinona são respectivamente 1-2 mg, 24 mg e 100 mg. Como a concentração nos produtos é baixa, raramente ocorrem intoxicações graves pós-ingesta.

Manifestações clínicas

Mesmo as ingestas intencionais são habitualmente assintomáticas. O paciente pode apresentar hematomas, sangramentos, epistaxe e hematúria, ocorrendo principalmente na ingesta de grande quantidade (mais de uma caixa do produto) no caso de já se fazer uso de anticoagulantes cronicamente.

Diagnóstico

A partir da história de ingestão do produto, o diagnóstico é confirmado com a alteração do TP (tempo de protrombina) e INR (relação normatizada internacional). Em caso de ingesta de grande quantidade, devemos realizar a dosagem desses exames em 12, 48 e 72 horas da ingesta, devido à absorção lenta e pico de efeito tardio desses compostos.

Manejo

Em caso de ingesta de grande quantidade com menos de 1 hora, pode-se realizar a lavagem gástrica seguida de carvão ativado. Na condição de alteração do TP/INR, administra-se vitamina K 10-20 mg IM

ou IV em adultos e 0,3-0,6 mg/kg em crianças (realizar 1 mg/minuto em ambos) a cada 8 a 12 horas até a normalização do TP/INR. Não é indicada vitamina K profilática, pois pode mascarar uma intoxicação. Em caso de sangramento grave, transfunde-se plasma fresco congelado além da vitamina K endovenosa.

Toda suspeita de intoxicação ou intoxicação confirmada por rodentecidas deve ser notificada (CID 10: T60.4).

HIDROCARBONETOS

Hidrocarbonetos são compostos químicos que contêm apenas moléculas de carbono e hidrogênio. Encontramos esses compostos em produtos como gasolina, querosene, fluido de isqueiro, removedores de tinta, clorofórmio e em algumas substâncias utilizadas como drogas de abuso como cola de sapateiro, lança-perfume, cheirinho de loló e antirrespingo de solda. Podemos dividir os hidrocarbonetos em quatro tipos: aromáticos (contêm pelo menos 1 anel de benzeno; p. ex., removedores de tinta), alifáticos (derivados do petróleo; p. ex., gasolina), halogenados (presença de uma ou mais móleculas de flúor, cloro ou bromo; p. ex., clorofórmio) e terpenos (substância natural derivada de plantas).

Os hidrocarbonetos possuem um amplo espectro de potencial tóxico, desde baixa toxicidade e lesão no órgão com que entrou em contato até alterações sistêmicas graves. O risco de toxicidade sistêmica por aspiração é diretamente proporcional à volatilidade e inversamente proporcional à tensão superficial e viscosidade da substância e o risco de pneumonite química segue o inverso. A toxicidade sistêmica é mais comum nos compostos aromáticos e halogenados – o início e a duração da ação costumam ser rápidos (Tabela 3).

Esses compostos são altamente lipossolúveis, penetrando no sistema nervoso central e alterando a permeabilidade das membranas neuronais, potencializando a atividade GABAérgica (inibitória) e inibindo a atividade do glutamato (excitatória) agudamente. Sua cardiotoxicidade remete à capacidade de sensibilização do músculo cardíaco à ação de catecolaminas, o que predispõe a arritmias. Além disso, podem substituir o ar alveolar com consequente hipoxemia. Na inspiração, todos os compostos podem causar uma pneumonite química devido à lesão direta da mucosa e à solubilização do surfactante pulmonar, levando a uma resposta inflamatória local e sistêmica. O uso crônico ocasiona atrofia cerebral e neuropatia periférica.

A ingestão culmina nos mesmos efeitos da inalação, a depender da quantidade absorvida pelo trato gastrointestinal, porém não causa lesão pulmonar direta.

TABELA 3 Toxicidade dos hidrocarbonetos

Toxicidade sistêmica	Toxicidade local
Removedores de tinta, clorofórmio, cola de sapateiro, cheirinho de loló, antirrespingo de solda	Derivados do petróleo, óleos vegetais, fluido de isqueiro

Manifestações clínicas

A ingestão de pequenas quantidades costuma ser assintomática ou causar sintomas gastrointestinais leves como odinofagia, náuseas e vômitos. A toxicidade sistêmica é reconhecida pela presença de febre, tosse, taquipneia, sibilância, alteração do nível de consciência, ataxia, convulsões, arritmias. As principais manifestações clínicas são resumidas na Tabela 4. Os sinais e sintomas de pneumonite química costumam surgir após 12 horas da exposição e são semelhantes às manifestações pulmonares da exposição aguda. Febre após 48 horas deve levantar a hipótese de infecção bacteriana associada ao quadro.

Há o risco de morte súbita após a inalação de hidrocarbonetos, principalmente os compostos halogenados, conhecida como *sudden sniffing death*. É um evento raro e ocorre por colapso cardiovas-

TABELA 4 Manifestações clínicas da toxicidade por hidrocarbonetos

Sistema	Sinais e sintomas
Sistema nervoso	Alteração do nível de consciência, convulsões, ataxia, cefaleia, tontura, fraqueza muscular, letargia, alterações visuais, coma
Sistema cardiovascular	Arritmias, morte súbita, miocardite, infarto agudo do miocárdio
Sistema respiratório	Taquipneia, dispneia, hipoxemia, broncoespasmo, edema agudo de pulmão, pneumotórax, tosse, pneumonite (tardio), rouquidão
Sistema gastrointestinal	Odinofagia, náuseas, vômitos, hematêmese, úlceras, perfuração gástrica e intestinal

cular, mais comum em pessoas que utilizam a substância pela primeira vez.

O uso inalatório como droga de abuso costuma apresentar quatro fases (Tabela 5). Além dos sinais e sintomas supracitados, a intoxicação pode levar a necrose hepática e necrose tubular renal aguda em 1 a 2 dias após a exposição.

Diagnóstico

O diagnóstico é clínico, baseado nos sinais e sintomas e história de exposição. O paciente pode apresentar bálito característico da substância utilizada, assim como odor na respiração e na roupa. Usuários crônicos podem ter alterações cutâneas na região perioral pelo uso da substância.

Não há laboratório específico. Devemos solicitar hemograma, gasometria arterial, função e enzimas hepáticas, função renal, eletrólitos, CPK, enzimas cardíacas, glicose, exame de urina e eletrocardiograma. Recomenda-se a realização de radiografia de tórax na admissão e após 6 a 12 horas da exposição ou antes se alteração do quadro clínico para avaliação de pneumonite química.

Manejo

A equipe médica deve estar paramentada para evitar a própria exposição tópica ao químico, assim como idealmente proceder o atendimento em ambiente ventilado.

A prioridade inicial do atendimento é a estabilização. Deve-se realizar a intubação orotraqueal em caso de insuficiência respiratória refratária a oxigênio ou rebaixamento do nível de consciência. Se convulsões, utilizar benzodiazepínicos e, na refratariedade, considerar o uso de fenobarbital. Recomenda-se cautela na administração de noradrenalina ou adrenalina no choque pelo risco de arritmias cardíacas.

TABELA 5 Efeitos dos hidrocarbonetos no uso como droga de abuso

Fase 1	Excitação, euforia, alterações visuais e auditivas, náuseas, tosse, rubor, salivação
Fase 2	Confusão mental, desorientação, linguagem incompreensível, cefaleia, alucinações auditivas e visuais
Fase 3	Redução do estado de alerta, incoordenação motora, dificuldade para falar, alteração da marcha
Fase 4	Hipotensão, rebaixamento do nível de consciência, convulsões

A realização de lavagem gástrica e o uso de carvão ativado estão contraindicados nos casos de ingestão de hidrocarboneto. Orienta-se, se houver contato da substância com pele e mucosas, lavar com água corrente e sabão. Em caso de contato com olho, everte-se a pálpebra e lava-se abundantemente com soro fisiológico.

Na vigência de broncoespasmo, administra-se beta-2-agonista inalatório. Pneumonite ocorre após 12 horas, deve ser manejada com oxigênio suplementar se necessário e com vigilância respiratória. Em caso de insuficiência respiratória, procede-se a intubação orotraqueal e a ventilação mecânica. O uso de corticoides não se mostrou benéfico nessa situação e é contraindicado. Um estudo com 19 crianças demonstrou benefício do uso de ECMO, porém mais estudos são necessários para confirmar este dado. O uso de antibiótico está indicado apenas se suspeita de infecção bacteriana concomitante (Tabela 6).

Todo paciente sintomático, com intoxicação maciça ou tentativa de suicídio, deve ser internado para observação. Os demais são observados por pelo menos 6 horas no departamento de emergência com monitorização eletrocardiográfica contínua devido ao risco de arritmias. Deve-se realizar pelo menos uma radiografia de tórax na admissão e uma imediatamente antes da alta. As indicações de internação e alta estão descritas na Tabela 7.

Toda suspeita de intoxicação ou intoxicação confirmada por hidrocarbonetos deve ser notificada (CID 10: F18.0; F18.1; F18.2; T53).

INGESTÃO DE CÁUSTICOS

O uso de cáusticos, tanto ácidos como álcalis, como produtos de limpeza, é difundido globalmente. Alguns compostos também são utilizados na fabricação do sabão caseiro (hidróxido de sódio – soda caústica). Produtos comuns são soda cáustica, limpa-pedra, amônia, alvejantes, desinfetantes e cimento. A ingestão desses produtos pode ocorrer aciden-

TABELA 6 Indicações de antibioticoterapia na pneumonite química

- Febre após 48 horas da exposição
- Piora ou aparecimento de leucocitose após 48 horas
- Aumento do infiltrado ou novos infiltrados em imagem pulmonar
- Cultura positiva em aspirado traqueal

TABELA 7 Indicações de internação e critérios para alta

Internação na admissão	Presença de sintomas; ingestão maciça; tentativa de suicídio
Internação após 6 horas de observação	Alteração na radiografia de tórax; desenvolvimento de sintomas; sintomas leves que não melhoram com sintomáticos; baixo suporte social e dificuldade para acesso a serviços de saúde em caso de piora
Alta após 6 horas de observação	Assintomático e radiografia de tórax normal; assintomático com radiografia de tórax com alteração discreta e possibilidade de avaliação no dia seguinte

talmente ou como tentativa de suicídio, tendo uma incidência maior em crianças por ingesta acidental.

Os produtos ácidos costumam causar lesões quando têm o pH < 3 devido a necrose por coagulação (trombose de vasos superficiais da mucosa, com lesão e formação de escara local). Normalmente os ácidos costumam lesar o esôfago e a mucosa gástrica. Já os álcalis costumam causar lesões quando apresentam pH > 11, por necrose por liquefação (dissolução de proteínas, destruição do colágeno, saponificação de gorduras e trombose transmural, resultando em uma lesão extensa em todas as camadas do tecido). Pode ocorrer lesão do duodeno, porém o mais comum é lesão esofágica ou gástrica.

Manifestações clínicas

O quadro clínico varia de acordo com a quantidade, com o pH do líquido e com os locais de lesão. O paciente pode apresentar lesões orais, odinofagia, sialorreia, vômitos, hematêmese, disfagia e dor retroesternal. Devemos procurar ativamente por sinais de irritação peritoneal e deve-se realizar a percussão do hipocôndrio direito que, se timpânica (sinal de Jobert), pode indicar perfuração do trato gastrointestinal (TGI). Em caso de dor retroesternal importante ou dor em região dorsal, suspeita-se de perfuração esofágica e pneumomediastino. Além disso, pode haver rouquidão, disfonia e dispneia em caso de lesão da laringe. A presença de febre, taquicardia ou choque indica lesão mais extensa, com grande chance de perfuração de esôfago ou gástrica.

Diagnóstico

O diagnóstico é clínico e baseado na história e nos achados do exame físico. A presença de disfagia, lesões em cavidade oral, odinofagia, sialorreia e disfonia corrobora lesão esofágica, porém a ausência desses sinais não exclui lesões. Em caso de suspeita de perfuração esofágica, gástrica ou na presença de instabilidade hemodinâmica devemos realizar exames de imagem para avaliar a presença de abdome agudo perfurativo ou mediastinite. Para todos os pacientes sintomáticos ou com ingesta de produtos com pH menor que 3 ou maior que 11, devemos colher hemograma, função renal e eletrólitos, gasometria, glicose e realizar uma radiografia de tórax e abdome.

A endoscopia digestiva alta (EDA) está indicada em caso de sintomas, não aceitação de dieta, sinais de lesão do TGI (sialorreia, lesões em cavidade oral, disfagia, disfonia, dor retroesternal e epigástrica refratária), tentativa de suicídio e líquido com pH menor que 3 ou maior que 11. A EDA deve ser realizada idealmente dentro de 24 horas da ingesta e é contraindicada caso haja sinais de perfuração ou instabilidade hemodinâmica. A classificação das lesões por EDA se encontra na Tabela 8.

Pacientes com lesões graus I e IIa possuem bom prognóstico, enquanto lesão grau IIIb apresenta alta taxa de mortalidade e de necessidade de ressecção esofágica.

Manejo

É contraindicada a realização de lavagem gástrica, carvão ativado ou outra medida de descontaminação gástrica, assim como o uso de eméticos (podem causar uma nova lesão pela passagem da substância),

TABELA 8 Classificação de Zargar de lesões esofágicas

Classificação	Lesão	Risco de estenose
Grau 0	Mucosa normal	Nenhum
Grau I	Hiperemia ou edema de mucosa	Nenhum
Grau IIa	Ulcerações superficiais, presença de exsudatos; não circunferenciais	Baixo
Grau IIb	Ulcerações e exsudatos circunferenciais	Alto
Grau IIIa	Necrose focal	Alto
Grau IIIb	Necrose extensa	Alto

de agentes neutralizantes (a reação libera calor e aumenta a lesão) e a passagem de sondas gástricas ou entéricas sem visualização direta por EDA.

Em caso de sinais de perfuração, abdome agudo perfurativo ou mediastinite perfurativa, os pacientes devem ser encaminhados para tratamento cirúrgico de urgência. Se ingesta de pequena quantidade, acidental, de produtos com pH próximo de 7 em pacientes assintomáticos, convém realizar um teste de aceitação de dieta – iniciar com líquidos, progredir para gelatina, alimentos pastosos e sólidos; se boa aceitação, sem odinofagia, disfagia ou dor retroesternal, procede-se a alta hospitalar; em caso de sintomas deve ser realizada EDA para avaliação de lesão.

Nos casos que não se encaixam nas descrições anteriormente citadas, prescrevem-se analgésicos, antieméticos se necessário e inibidores de bomba de prótons endovenosos. O paciente deve ser mantido em jejum. Em caso de alterações respiratórias, deve-se realizar avaliação da via aérea devido à possibilidade de estenose de laringe por lesão cáustica.

Após a realização da EDA, o tratamento é realizado conforme o grau da lesão (Tabela 9).

O uso de corticoide não é indicado e antibióticos devem ser utilizados apenas se sinais de infecção bacteriana. Pacientes com lesões extensas (IIIb) necessitam ser avaliados por um especialista pela possível necessidade de esofagectomia.

Cerca de um terço dos pacientes evoluem com algum grau de estenose esofágica, sendo o risco maior a partir de lesões grau IIb. Ocorre, ainda, maior incidência de carcinoma epidermoide de esôfago.

Toda suspeita de intoxicação ou intoxicação confirmada por caústicos deve ser notificada (CID 10: T54.2; T54.3; T54.9; L54.1).

TABELA 9 Condutas conforme grau de lesão na endoscopia digestiva alta (EDA)

Lesão	Conduta
Grau 0	Alta hospitalar se sintomas controlados após avaliação psiquiátrica em casos de tentativa de suicídio
Graus I e IIa	Liberar dieta líquida, progressão de dieta em 24-48 horas, alta após dieta sólida com acompanhamento ambulatorial
Graus IIb e III	Passagem de SNE por EDA após 24 horas, dieta líquida via oral em 48 horas se paciente conseguir deglutir a saliva, vigilância clínica para sinais de perfuração

SNE: sonda nasoenteral.

LESÃO TÓPICA POR CÁUSTICOS

A lesão tópica por cáusticos pode ocorrer tanto por exposição a produtos domésticos como por exposição ocupacional. O princípio de lesão segue o descrito no tópico anterior.

Neste tópico, iremos abordar a conduta geral após exposição cutânea e/ou ocular e a conduta de alguns compostos específicos. É de extrema importância o uso de equipamento de proteção pela equipe assistencial conforme o produto – em caso de exposição a produtos industriais ou acidentes industriais, a equipe deve utilizar a mesma proteção que os trabalhadores.

Descontaminação cutânea

Após a exposição cutânea, o mais importante é retirar o produto para poder interromper o processo de lesão. Para isso, utilizamos irrigação cutânea copiosa com água aquecida sob baixas pressões – o aquecimento previne hipotermia e o uso de baixas pressões diminui a chance de o composto se espalhar para áreas não afetadas. Devemos realizar a irrigação cutânea até o pH da área se encontrar próximo de 7. No caso de álcalis, normalmente é necessária a irrigação por tempo prolongado, 2 ou mais horas, para atingir o alvo de pH.

Descontaminação ocular

A exposição ocular pode levar à perda visual se não tratada rapidamente. Sintomas de lesão ocular são embaçamento visual, dor ocular, diminuição da acuidade visual, fotofobia, hiperemia conjuntival e dificuldade para realizar a abertura ocular. A descontaminação ocular deve ser iniciada no local da exposição se possível e continuada no departamento de emergência. Deve-se realizar a irrigação ocular com soro fisiológico ou água associada com a manobra de eversão da pálpebra até que o pH ocular fique entre 6,5 e 7,5. Após a lavagem ocular, o paciente deve ser encaminhado para avaliação oftalmológica se sintomas visuais ou lesões no globo ocular.

ÁCIDO FLUORÍDRICO

O ácido fluorídrico é utilizado na indústria na produção de sais fluorados e na purificação de minérios e também é utilizado como limpa-pedra comercial. Esse composto penetra rapidamente na derme e tem tropismo por cálcio e magnésio, podendo levar a lesões ósseas sem a presença de lesões cutâneas,

hipocalcemia, hipomagnesemia e hipercalemia. Essas alterações eletrolíticas podem cursar com arritmias, sendo a principal causa de óbito na intoxicação por esses ácidos.

O manejo da exposição deve ser feito com a lavagem copiosa do local exposto com água e aplicação de gluconato de cálcio em gel no local – os íons de cálcio se ligam aos íons de flúor, prevenindo a sua toxicidade. A aplicação do gel pode ser repetida e, em caso de persistência da dor, deve-se aplicar gluconato de cálcio a 5% (0,5 mL por cm^2) intradérmico nas áreas afetadas. Se após 1 hora a dor não estiver controlada, pode-se realizar a infusão arterial de 10-15 mL de gluconato de cálcio com 40 mL de ringer lactato durante 3 horas no local afetado.

As alterações eletrolíticas devem ser tratadas agressivamente. Após a resolução da dor, deve-se obter uma radiografia do local para a avaliação de lesão óssea.

CIANETO

Cianeto é uma substância química formada por átomos de carbono e nitrogênio, cuja intoxicação é uma das mais letais, podendo levar ao óbito em horas. A exposição ao cianeto pode ocorrer por fontes industriais, incêndios, medicamentos e por via alimentar (Tabela 10). As causas mais comuns são inalação de fumaça de incêndio (atentar para intoxicação com monóxido de carbono concomitante), uso prolongado de medicamentos, acidentes industriais, tentativas de suicídio ou homicídio, ingestão acidental e ataques terroristas.

O cianeto apresenta boa absorção via respiratória e via TGI, tendo rápida distribuição no sangue. Atua inibindo a citocromo oxidase, enzima mitocondrial, ao se ligar ao seu íon férrico (Fe^{3}+) e bloquear a fosforilação oxidativa, o que culmina no metabolismo anaeróbico independentemente da oferta de oxigênio. Também age no sistema nervoso central diminuindo os níveis de GABA, o que aumenta o risco de convulsões, e estimula os receptores NMDA, podendo induzir apoptose. Uma parte pequena se liga ao íon ferroso (Fe^{2}+) na hemoglobina, formando a ciano-hemoglobina e também inibe inespecificamente enzimas antioxidantes, levando a um acúmulo de radicais livres.

TABELA 10 Fontes de cianeto

Industrial	Sais inorgânicos de cianeto utilizados na metalurgia, fotografia, galvanoplastia, mineração, produção de plásticos
Incêndios	Gás cianeto produzido pela queima de lã, seda, borracha sintética, náilon, sílica e plásticos
Medicamentos	Uso prolongado de nitroprussiato de sódio, uso de Amigdalin
Alimentação	Mandioca brava, semente de maçã, caroço do pêssego

Manifestações clínicas

Nas intoxicações leves o paciente pode apresentar náuseas, vômitos, cefaleia, confusão mental, tontura e taquipneia. Nas intoxicações graves a apresentação cursa com síncope, rebaixamento do nível de consciência, convulsões, arritmias, hipotensão e coma. As manifestações estão resumidas na Tabela 11.

Após a inalação de compostos com cianeto, é descrita a apresentação de hálito com odor de amêndoas. O paciente apresentará níveis arteriais de oxigênio normais, assim como a oximetria de pulso. Os sinais iniciais são inespecíficos: cefaleia, ansiedade, confusão mental e dor abdominal. Costumam ocorrer taquipneia, hipertensão e taquicardia e posterior evolução com bradipneia, bradicardia e hipotensão. A bradicardia pode cursar com bloqueios atrioventriculares, além de risco aumentado de arritmias ventriculares. Pode evoluir com convulsões, coma, choque, insuficiência respiratória, injúria renal aguda, necrose hepática, acidose láctica, caracterizando a disfunção orgânica múltipla causada pelo cianeto.

Diagnóstico

Apesar de não ser comum a ocorrência de intoxicação por cianeto, devemos ter uma alta suspeita em pacientes expostos a possíveis fontes devido à alta letalidade. O diagnóstico é clínico, baseado na possível exposição e no quadro clínico rapidamente

TABELA 11 Manifestações clínicas decorrentes da intoxicação por cianeto

Sistema nervoso	Cefaleia, tontura, confusão mental, ansiedade, convulsões, coma
Sistema cardiovascular	Arritmias, hipertensão, taquicardia, bradicardia, hipotensão
Sistema respiratório	Taquipneia, bradipneia, edema pulmonar
Sistema gastrointestinal	Naúseas, vômitos, dor abdominal
Pele	*Flushing*, cianose, dermatite de contato

progressivo. O nível de cianeto no sangue pode ser medido, porém esse exame não é disponível no Brasil e a demora do resultado limita a utilidade prática.

Na suspeita, devemos colher hemograma completo, função renal, eletrólitos, enzimas e função renal, gasometria arterial, lactato arterial e realizar um eletrocardiograma. Uma pista importante no diagnóstico é a presença de acidose metabólica com ânion-gap aumentado e hiperlactatemia – há o bloqueio do metabolismo aeróbio e consequente produção excessiva de ácido láctico. Os níveis de lactato têm relação direta com a gravidade da intoxicação – lactato ≥ 10 mmol/L (90 mg/dL) em pacientes expostos a inalação de fumaças em incêndio tem boa sensibilidade e especificidade para intoxicação por cianeto. Outra pista de intoxicação é a PvO_2 (venosa) – como não há consumo de oxigênio pelos tecidos, ocorre uma hiperoxia venosa. O paciente exposto a possíveis fontes de cianeto, com acidose metabólica com lactato elevado e quadro clínico sugestivo, deve ser conduzido como intoxicação por cianeto, pois o atraso no tratamento é deletério.

Manejo

Prioriza-se a administração do antídoto com a maior brevidade possível. Concomitante à administração do antídoto, realiza-se a estabilização do paciente – intubação orotraqueal se necessário; expansão volêmica e administração de drogas vasoativas para manejo da hipotensão; manejo das arritmias; glicose se hipoglicemia; benzodiazepínicos se convulsões. Se parada cardiorrespiratória, é contraindicada a realização de respiração boca a boca pelo risco de contaminação pelo profissional de saúde. Os antídotos para cianeto estão disponíveis na Tabela 12.

O tratamento deve ser iniciado no manejo pré-hospitalar com a administração de 5 g de hidroxicobalamina (70 mg/kg em crianças). Em caso de parada cardiorrespiratória ou instabilidade hemodinâmica, administram-se 10 g de hidroxicobalamina, mesmo durante a reanimação cardiopulmonar. No atendimento no departamento de emergência, devem ser realizados 5 g de hidroxicobalamina (70 mg/kg em crianças) durante 15 minutos e repetidos se necessário com dose máxima total de 10 g (levar em conta as doses feitas no pré-hospitalar). Caso o paciente continue com repercussões da intoxicação após a administração de hidroxicobalamina, deve-se realizar a infusão de tiossulfato de sódio 25% 1,65 mL/kg (dose máxima 12,5 g).

Na indisponibilidade de hidroxicobalamina, indica-se nitrito de amila 1 a 2 ampolas (ampola de 0,3 mL) via inalatória em 30 segundos seguido de nitrito de sódio (ampola de 10 mL a 3%) 10 mL endovenoso lento (0,15-0,33 mL/kg diluídos em 100 mL de SF em 10 minutos em crianças) seguido de infusão de 12,5 g (400 mg/kg em crianças) endovenoso de tiossulfato de sódio. Esse esquema deve ser feito apenas em regime hospitalar pelo alto risco de hipotensão e apenas em intoxicações moderadas e graves.

Não devemos esquecer de remover o paciente da fonte de cianeto (retirar roupas e lavar o corpo se exposição cutânea) e realizar lavagem gástrica seguida de carvão ativado se ingestão de compostos com cianetos com menos de 1 hora.

Toda suspeita de intoxicação ou intoxicação confirmada por cianeto deve ser notificada (CID 10: T59.9; T65.0; T57.3).

MONÓXIDO DE CARBONO

O monóxido de carbono é um gás incolor, insípido e inodoro resultado da combustão incompleta de substâncias que contenham carbono, sendo fonte mais comum a queima de combustíveis fósseis. É rapidamente absorvido pelo pulmão, tem rápida distribuição no sangue e meia-vida de 252 minutos.

Liga-se à hemoglobina (carboxi-hemoglobina) com afinidade 300 vezes superior à do oxigênio (oxi-hemoglobina), prejudicando a distribuição de

TABELA 12 Antídotos na intoxicação por cianeto

Tipo	Droga	Ação
Ligador direto do cianeto	Hidroxicobalamina	Liga-se ao cianeto formando a cianocobalamina, que é excretada na urina
Indutores de meta-hemoglobinemia	Nitrito de amila, nitrito de sódio	O Fe^{3+} da meta-hemoglobina compete com a citocromo oxidase pela ligação com o cianeto
Doadores de enxofre	Tiossulfato de sódio	O sulfato estimula a via da rodanase convertendo o cianeto em tiocianato que é excretado na urina

O_2 aos tecidos (hipóxia celular). Ademais, também se liga à mioglobina no músculo cardíaco com afinidade 60 vezes maior que a do oxigênio, o que predispõe a arritmias. Além da competição com o oxigênio nos carreadores dessa molécula, inibe a citocromo-oxidase (em menor grau que o cianeto) e causa estresse oxidativo. Vale ressaltar que tabagistas crônicos apresentam um nível de 6-10% de carboxi-hemoglobina.

Manifestações clínicas

Pacientes com intoxicações leves a moderadas apresentam cefaleia (sintoma mais comum), mal-estar, náuseas, vertigem, confusão mental, fraqueza e letargia. Nas intoxicações graves o paciente pode apresentar síncope, convulsões, rebaixamento do nível de consciência, ataxia, arritmias, acidose metabólica e coma. A ocorrência de isquemia miocárdica é comum nos casos graves e está associada a maior mortalidade no longo prazo.

Além do quadro agudo, após 2 a 40 dias da exposição podem ocorrer sintomas neurocognitivos como déficit cognitivo, síndrome amnésticas, psicose, parkisoninsmo, apraxia, coreia, neuropatias, alterações da personalidade e dificuldade de concentração.

Diagnóstico

O diagnóstico é clínico, corroborado pelos níveis séricos de carboxi-hemoglobina. Em caso de exposição e quadro clínico compatível, o diagnóstico é facilmente alcançado, porém, como o quadro é inespecífico, muitas vezes podem ocorrer dúvidas diagnósticas. Os níveis normais de carboxi-hemoglobina são menores que 2% e de 6-10% nos fumantes. O nível acima da normalidade ajuda no diagnóstico, porém não há correlação direta com a gravidade. A oximetria de pulso não é útil, pois não consegue diferenciar a carboxi-hemoglobina da oxi-hemoglobina. Vale ressaltar que o uso de hidroxicobalamina interfere na mensuração.

Orienta-se solicitar hemograma, eletrólitos, função renal, enzimas e função hepática, glicose, gasometria arterial com lactato, marcadores de necrose miocárdica e eletrocardiograma. Considera-se tomografia computadorizada de crânio para diagnóstico diferencial de alteração do nível de consciência – a ocorrência de hemorragia do globo pálido pode ocorrer nas intoxicações por monóxido de carbono.

Devemos sempre lembrar que pacientes expostos ao monóxido de carbono podem estar intoxicados por cianeto concomitantemente.

Manejo

A estabilização do paciente é essencial: intubação orotraqueal (IOT) se necessário, expansão volêmica e drogas vasoativas se hipotensão, benzodiazepínicos se convulsões. O tratamento da intoxicação é feito com oxigênio em altas concentrações: oferta de O_2 a 100% reduz a meia-vida para 75 minutos e, em câmara hiperbárica, para 20 minutos.

Inicialmente, oferta-se O_2 a 100% por meio de máscara não reinalante. O tratamento em câmara hiperbárica é indicado em pacientes em coma, alterações importantes do estado mental, déficits neurológicos, evidência de isquemia miocárdica, acidose metabólica persistente, níveis de carboxi-hemoglobina maiores que 25% e em gestantes com sofrimento fetal. A câmara deve ser ajustada para chegar em 2,5-3 atmosferas com oxigênio a 100% em até 12 horas da exposição.

Os critérios de alta, observação e internação dos pacientes com suspeita de intoxicação por monóxido de carbono estão na Tabela 13.

Em gestantes, devemos realizar tratamento por tempo prolongado, pois o feto é mais vulnerável ao monóxido de carbono e a meia-vida de eliminação no feto é 5 vezes maior. Em toda gestante exposta, independentemente dos sintomas, recomenda-se realizar a monitorização da vitalidade fetal.

Toda suspeita de intoxicação ou intoxicação confirmada por cianeto deve ser notificada (CID 10: T59.9; T58).

TABELA 13 Critérios de alta e internação em pacientes com intoxicação por monóxido de carbono

Alta	Assintomáticos e não gestantes após serem afastados da fonte
Observação	Sintomas leves a moderados – tratar até a melhora completa dos sintomas
Internação	Alteração neurológica, evidência de isquemia miocárdica, gestante com sofrimento fetal, sintomáticos apesar de tratamento adequado

LITERATURA RECOMENDADA

1. Baud FJ, Barriot P, Toffis V, Riou B, Vicaut E, et al. Elevated blood cyanide concentrations in victims of smoke inhalation. N Engl J Med. 1991;325(25):1761.
2. Bird S. Organophosphate and carbamate poisoning. In: Post TW (ed.) UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://uptodate.com. Acesso em: 29 jun. 2018.
3. Buckley NA, Eddlaston M, Li Y, Bevan M, Robertson J. Oximes for acute organophosphate pesticide poisoning. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Feb 16;(2):CD005085. doi: 10.1002/14651858.CD005085.pub2.
4. Chyka PA. Benefits of extracorporeal membrane oxygenation for hydrocarbon pneumonitis. J Toxicol Clin Toxicol. 1996;34(4):357.
5. Clardy PF, Manaker S. Carbon monoxide poisoning. In: Post TW (ed.) UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://uptodate.com. Acesso em: 15 jul. 2018.
6. Datasus. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/Intoxbr.def. Acesso em: 9 jul. 2018.
7. Desai S, Su M. Cyanide poisoning In: Post TW (ed.) UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://uptodate.com. Acesso em: 15 jul. 2018.
8. Eddleston M, Eyer P, Worek F, Juszczak E, Alder N, et al. Pralidoxime in acute organophosphorus insecticide poisoning – a randomised controlled trial. PLoS Med. 2009 Jun 30;6(6):e1000104. doi: 10.1371/journal.pmed.1000104. Epub 2009 Jun 30.
9. Eddleston M, Eyer P, Worek F, Mohamed F, Senarathna L, et al. Differences between organophosphorus insecticides in human self-poisoning: a prospective cohort study. Lancet. 2005 Oct 22-28;366(9495):1452-9.
10. Eddleston M, Phillips MR. Self-poisoning with pesticides. BMJ. 2004;328(7430):42-4.
11. Gawarammana I, Buckley NA, Mohamed F, Naser K, Jeganathan K, et al. High-dose immunosuppression to prevent death after paraquat self-poisoning – a randomised controlled trial. Clin Toxicol (Phila). 2018;56(7):633.
12. Gawarammana IB, Buckley NA. Medical management of paraquat ingestion. British Journal of Clinical Pharmacology. 2011;72(5):745-57.
13. Gil H-W, et al. Diagnostic and therapeutic approach for acute paraquat intoxication. Journal of Korean Medical Science. 2014;29.11:1441-9.
14. Gil H-W, Park J-P, Park S-H, Hong S-Y. Effect of intravenous lipid emulsion in patients with acute glyphosate intoxication. Clinical Toxicology. 2013;51(8):767-71.
15. Hernandez EMM, Rodrigues RMR, Torres RMR (orgs.). Manual de Toxicologia Clínica: Orientações para assistência e vigilância das intoxicações agudas. São Paulo: Secretaria Municipal da Saúde; 2017. 465 p.
16. Kaushik S, Bird S. Topical chemical burns. In: Post TW (ed.) UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://uptodate.com. Acesso em: 29 jun. 2018.
17. Kurtz PH. Pralidoxime in the treatment of carbamate intoxication. The American Journal of Emergency Medicine. 1990;8(1):68-70.
18. Lavon O, Bentur Y. Does amyl nitrite have a role in the management of pre-hospital mass casualty cyanide poisoning? Clin Toxicol (Phila). 2010 Jul;48(6):477-84.
19. Lewander WJ, Aleguas A. Hydrocarbon poisoning. In: Post TW (ed.) UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://uptodate.com. Acesso em: 29 jun. 2018.
20. Li LR, Sydenham E, Chaudhary B, Beecher D, You C. Glucocorticoid with cyclophosphamide for paraquat-induced lung fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014, Issue 8. Art. No.: CD008084. DOI: 10.1002/14651858.CD008084.pub4.
21. Roberts DM, Buckley NA. Paraquat poisoning. In: Post TW (ed.) UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://uptodate.com. Acesso em: 29 jun. 2018.
22. Satran D, Henry CR, Adkinson C, Nicholson CI, Bracha Y, Henry TD. Cardiovascular manifestations of moderate to severe carbon monoxide poisoning. J Am Coll Cardiol. 2005;45(9):1513.
23. Seok S-J, Park J-S, Hong J-R, Gil H-W, Yang J-O, Lee E-Y, et al. Surfactant volume is an essential element in human toxicity in acute glyphosate herbicide intoxication. Clinical Toxicology. 2011;49(10):892-9.
24. Sepsova V, Karasova JZ, Korabecny J, et al. Oximes: inhibitors of human recombinant acetylcholinesterase. A Structure-Activity Relationship (SAR) Study. International Journal of Molecular Sciences. 2013;14(8):16882-900.
25. Triadafilopoulos G. Caustic esophageal injury in adults. In: Post TW (ed.) UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://uptodate.com. Acesso em: 29 jun. 2018.
26. Wu WP, Lai MN, Lin CH, Li YF, Lin CY, Wu MJ. Addition of immunosuppressive treatment to hemoperfusion is associated with improved survival after paraquat poisoning: a nationwide study. PLoS One. 2014;9(1):e87568.

112

Afogamento

Diego Amoroso
Rodrigo Antonio Brandão Neto

Pontos importantes

- O afogamento é definido como a submersão em um meio líquido, resultando em dificuldade respiratória ou asfixia.
- Aproximadamente 6.500 pessoas morrem por afogamento no Brasil, sendo a população de maior risco de morte por afogamento a de jovens entre 15 e 19 anos.
- A maioria dos casos de afogamento acontece pela incapacidade da vítima de manter a sua via aérea acima da superfície da água.
- Em pacientes assintomáticos, exames complementares são desnecessários. Em pacientes com sintomas pulmonares ou que apresentaram parada cardiorrespiratória, é preciso realizar radiografia de tórax, gasometria arterial e outros exames conforme necessidade.
- A abordagem deve seguir o atendimento baseado no ABCDE, como sugere o ATLS PHTLS, ou outra abordagem semelhante.
- A prevenção é reconhecidamente a forma mais eficaz de reduzir a mortalidade por afogamento.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

O afogamento é definido como a submersão em um meio líquido, resultando em dificuldade respiratória ou asfixia. Tal como outras causas de morte acidental, a lesão por afogamento tipicamente envolve pessoas saudáveis e jovens, apesar de poder ocorrer em indivíduos de qualquer idade ou condições.

O afogamento é a principal causa de morte por ferimentos entre crianças com menos de 15 anos de idade. Mais de 500.000 mortes por afogamento acontecem por ano, o que representa 0,7% de todas as mortes, embora esse número seja uma subestimação, pois muitos óbitos por afogamento não são classificados dessa forma. Nos Estados Unidos, o afogamento representa 1.100 mortes anuais. No entanto, a taxa de morte por afogamento diminuiu nos últimos 40 anos.

A grande maioria das vítimas sobrevive a eventos de submersão, com efeitos que vão desde lesões mínimas ou transitórias até insultos neurológicos profundos.

A incidência de afogamento é trimodal. O maior pico é em crianças com menos de 5 anos, o segundo maior pico é naquelas com idade entre 15 e 24 anos e o terceiro maior pico está em idosos. Crianças pequenas afogam-se principalmente depois de cair em piscinas ou água aberta, mas também se afogam em banheiras e baldes em casa. Os médicos também precisam avaliar afogamento intencional (abuso infantil) ou transtorno factício de procura de atenção médica (anteriormente denominado síndrome de Munchausen). Os idosos também têm um risco aumentado de afogamento em banheiras, muitas vezes relacionado com comorbidades, condições médicas ou medicamentos. Outro grupo de risco para afogamento são os pacientes epilépticos, que têm um risco 15 a 20 vezes maior de morte por essa causa.

Mesmo em áreas costeiras, a maioria dos afogamentos ocorre em águas quentes e em água doce (especialmente piscinas).

FISIOPATOLOGIA

Como vimos, a maioria dos casos de afogamento acontece pela incapacidade da vítima de manter a sua via aérea acima da superfície da água, mas ou-

tras condições que a levam a afogar-se devem ser ativamente pesquisadas:

- Incapacidade de nadar.
- Comportamento de risco.
- Hiperventilação: a necessidade urgente de respirar é devida principalmente ao aumento da $PaCO_2$. A hiperventilação diminui a $PaCO_2$, mas não aumenta a PaO_2. Portanto, a hiperventilação pré-mergulho leva à diminuição da necessidade de respirar, mas, com o consumo de oxigênio, a hipóxia cerebral pode levar à perda de consciência e afogamento.
- Falta de supervisão adulta.
- Hipotermia.
- Intoxicação alcoólica (observada em até 70% dos casos).
- Infarto agudo do miocárdio.
- Arritmia.
- Hemorragia subaracnóidea.
- Acidente vascular cerebral (AVC).
- Epilepsia (15 a 20 vezes o risco de afogamento).
- Trauma (principalmente se associado a história de mergulho em águas rasas).
- Suicídio (adolescentes e adultos) e homicídio (crianças).

Quando uma pessoa que está se afogando não consegue manter as vias aéreas livres de líquido, a água que entra na boca é voluntariamente cuspida ou engolida. A resposta imediata é tentar segurar a respiração, mas após um minuto a água é aspirada para as vias aéreas e a tosse ocorre como uma resposta reflexa. Em raras situações, pode ocorrer laringoespasmo, mas o principal dano ocorre por asfixia com hipóxia do sistema nervoso central (SNC). A grande maioria dos pacientes que chegam ao hospital com sinais cardiovasculares estáveis e função neurológica alerta desperta e sobrevive com incapacidade mínima. Aqueles que chegam com função cardiovascular e coma apresentam desfechos ruins devido à provável lesão hipóxico-isquêmica. Este último grupo representa de 15 a 20% dos pacientes.

A aspiração de substâncias como material estranho contaminado, bactérias, vômitos ou irritantes químicos pode afetar a eventual recuperação pulmonar. A água nos alvéolos provoca a inativação do surfactante. O volume aspirado de vítimas não fatais é, em geral, de 3 a 4 mL/kg. A aspiração de água salgada e a de água doce causam graus similares de lesão. Em ambos os tipos de afogamento, o efeito osmótico na membrana alvéolo-capilar rompe parcialmente a sua integridade, aumenta a sua permeabilidade e, por consequência, a sua função. As alterações na membrana alveolar-capilar cursam com edema pulmonar, que diminui principalmente a troca de oxigênio. É necessária a aspiração de mais de 22 mL/kg para que haja alterações de eletrólitos. As anormalidades eletrolíticas raramente são significativas e geralmente são transitórias, exceto se houver hipóxia significativa, depressão do SNC, lesão renal por hemoglobinúria ou mioglobinúria. Os valores hematimétricos são normalmente normais, a menos que haja hemólise maciça, que é mais comum nos afogamentos em água doce. A coagulação intravascular disseminada pode ser um fator de complicação no resultado de afogamento, mas geralmente ocorre após lesão hipóxica grave.

Classificação

De acordo com o quadro clínico e com alguns achados do exame físico, o paciente pode ser classificado em graus 1 a 6. O paciente alerta, consciente e responsivo pode ser graus 1 a 4. Se a ausculta pulmonar é normal e o paciente não apresenta tosse, não é sequer classificado. Já se houver tosse, é classificado como grau 1. Na ausência de comorbidade, os pacientes podem ser observados no local do acidente ou já liberados. Se no exame físico houver congestão pulmonar, a classificação é grau 2. Se houver edema agudo de pulmão, mas o paciente ainda estiver normotenso, é grau 3. Se o edema agudo de pulmão for acompanhado de hipotensão ou choque, é grau 4.

Já os pacientes não responsivos são classificados em graus 5 ou 6. Paciente com pulso é grau 5. Paciente em parada cardiorrespiratória é grau 6, desde que o tempo de submersão seja menor que 1 hora ou que não tenha sinais evidentes de óbito. Se o paciente tem tempo de submersão maior que 1 hora ou sinais evidentes de óbito, é considerado óbito. A Tabela 1 apresenta a taxa de sobrevivência de acordo com a classificação.

ACHADOS CLÍNICOS

Os episódios de afogamento são usualmente testemunhados, com exceção daqueles que acontecem com crianças; assim, o relato de testemunha pode ajudar a determinar se o paciente apresentou algum

TABELA 1 Taxa de sobrevivência de acordo com a classificação

Classificação	Taxa de sobrevivência
Grau 1	100%
Grau 2	99%
Grau 3	95-96%
Grau 4	78-82%
Grau 5	56-69%
Grau 6	7-12%

sintoma ou síncope antes do afogamento. Pacientes com lesão pulmonar podem apresentar taquipneia, desconforto respiratório, hipoxemia, cianose ou parada cardiorrespiratória. Os pacientes podem apresentar ainda aumento da frequência respiratória e roncos audíveis, estertores ou sibilos. Esses achados devem aumentar a preocupação com a possibilidade de lesão pulmonar.

As vítimas de afogamento engolem um volume significativamente maior de água que o aspirado, e a distensão gástrica da ventilação com pressão positiva durante o resgate é comum. Como resultado, 60% dos pacientes vomitam após um evento de afogamento. A aspiração do conteúdo gástrico aumenta muito o grau de lesão pulmonar e a probabilidade de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). Além disso, a aspiração de contaminantes particulados, como lama, esgoto e bactérias, pode obstruir os brônquios e bronquíolos menores e aumentar consideravelmente o risco de infecção de natureza bacteriana e fúngica.

As vítimas com lesão do SNC podem apresentar sintomas que variam de leve letargia a coma, com pupilas fixas e dilatadas. A lesão do SNC resulta da lesão hipóxica ou isquêmica inicial e da cascata de lesão de reperfusão que se segue ao restabelecimento do fluxo sanguíneo cerebral após uma parada. A liberação de mediadores inflamatórios e a geração de radicais livres de oxigênio no período pós-ressuscitação contribuem para o edema cerebral citotóxico, para o comprometimento da barreira hematoencefálica e para o aumento da pressão intracraniana.

As arritmias cardíacas podem ser causa de síncope, provocando afogamento, ou desenvolver-se como consequência do afogamento. A hipoxemia, a acidose e, potencialmente, a hipotermia são os principais fatores responsáveis pelas arritmias, desde taquicardia ventricular e fibrilação até bradicardia-assistolia. Os distúrbios eletrolíticos raramente são significativos o suficiente para causar arritmias.

Outras sequelas clínicas de afogamento podem incluir insuficiência renal aguda, que está presente na admissão em aproximadamente 50% dos pacientes como resultado de acidose láctica, hipoperfusão prolongada e, em alguns casos, rabdomiólise. A coagulopatia como consequência de hipotermia associada ou a coagulação intravascular disseminada (CIVD) também podem ocorrer.

EXAMES COMPLEMENTARES

Todos os pacientes devem ser submetidos a monitorização cardíaca e a eletrocardiograma (ECG) a fim de determinar a presença de arritmias significativas, prolongamento do intervalo QT ou sinais de isquemia.

A gasometria arterial deve ser realizada em todas as vítimas de afogamento, em busca de sinais de hipoxemia, hipercapnia e acidose. Devem ser coletadas glicemia e creatinina sérica e eletrólitos (Na, K e Ca) devem ser obtidos, embora a concentração de creatinina sérica e os níveis de eletrólitos sejam geralmente normais na apresentação inicial.

O hemograma completo é frequentemente normal, mas pode haver leucocitose. Os níveis séricos de etanol e exames toxicológicos na urina podem ser apropriados se existe suspeita de uso de drogas ilícitas. Os pacientes podem cursar com coagulação intravascular disseminada (CIVD), disfunção renal, disfunção hepática – assim, é recomendada a dosagem de enzimas hepáticas, bilirrubinas (pode avaliar também hemólise) e coagulograma.

A radiografia de tórax inicial é muitas vezes normal e pode subestimar a gravidade da lesão pulmonar. Infiltrados ou edema pulmonar podem ser evidentes em questão de horas; portanto, radiografias repetidas são indicadas quando há sintomas respiratórios persistentes. As radiografias iniciais do tórax geralmente não são dignas de nota, mesmo no cenário de processos patológicos sérios e em evolução.

Em pacientes com insuficiência respiratória, coleta rotineira a cada 12 horas de gasometria arterial é indicada para monitorar a rápida alteração da função respiratória.

O eletroencefalograma pode avaliar se existe atividade convulsiva em vítimas inconscientes. A tomografia de crânio raramente é útil, a menos que se suspeite de trauma significativo ou outra lesão. A

ressonância magnética (RM) do cérebro pode prever o desfecho neurológico após o afogamento, mas seu valor prognóstico não é ideal antes de 3 ou 4 dias.

A Tabela 2 resume os principais exames em pacientes com afogamento.

TRATAMENTO

A abordagem deve seguir o atendimento baseado no ABCDE, conforme as recomendações do ATLS ou PHTLS ou o uso de protocolo semelhante. O manejo pré-hospitalar com rápida ressuscitação de uma vítima de afogamento (restauração rápida da ventilação e oxigenação) otimiza o resultado e deve ser iniciado em todos os pacientes com insuficiência respiratória grave ou apneia, com história de menos de 60 minutos de submersão e sem sinais evidentes de morte como rigidez cadavérica.

Em pacientes ainda na água que não estiverem respirando, pode-se tentar realizar ventilações boca a boca ou por outro método, a menos que isso atrase a remoção da vítima da água ou implique em diminuir a segurança da remoção.

Após a remoção segura da vítima da água, a ressuscitação cardiopulmonar (RCP) deve ser iniciada o mais rapidamente possível. O trauma como causa de afogamento é incomum e a maioria dos pacientes não tem história de afogamento ou sinais de lesão no exame inicial. A lesão da coluna cervical é rara (0,5%) em afogamento, a menos que haja uma história de mergulho, queda de grande altura ou acidente motorizado. Deve-se usar as precauções de proteção da coluna cervical se a história justificar.

Todos os pacientes que na cena do afogamento apresentam amnésia em relação ao evento, perda ou depressão da consciência, ou um período observado de apneia, bem como aqueles que necessitam de um período de ventilação artificial, devem ser transportados para um departamento de emergência para avaliação, mesmo que fora isso estejam assintomáticos na cena.

Em pacientes que não estão em parada cardiorrespiratória, a prioridade inicial é a via aérea. Deve-se administrar oxigênio com alto fluxo por máscara facial se o paciente estiver respirando ou ventilação com máscara de pressão positiva se o paciente não estiver respirando. Para pacientes que não recuperam o esforço respiratório espontâneo, são necessárias intubação endotraqueal e ventilação com pressão positiva. O objetivo é manter ventilação e oxigenação adequadas, com SaO_2 alvo entre 90-95%. Um acesso venoso deve ser estabelecido, se possível, na cena do afogamento e o paciente deve ser mantido estável do ponto de vista hemodinâmico.

Após a chegada do paciente ao departamento de emergência, as vias aéreas devem ser avaliadas novamente. Oxigênio suplementar deve oferecido a todos os pacientes com hipóxia e deve-se verificar a temperatura central e auxiliar a ventilação, conforme necessário. O objetivo é manter a temperatura > 34,9°C. Na cena, se for percebido que o paciente está hipotérmico, ele deve ser aquecido com cobertores. No departamento de emergência (DE), o paciente hipotérmico deve receber EV isotônicos aquecidos e medidas para aquecimento (p. ex., co-

TABELA 2 Exames complementares em pacientes com afogamento

Exame*	Alteração
Gasometria arterial	Hipóxia, hipercapnia, acidose metabólica. Repetir a cada 12 horas se insuficiência respiratória
Hemograma completo	Pode ocorrer leucocitose. Anemia hemolítica pode ocorrer eventualmente. Plaquetopenia pode ocorrer se houver CIVD
Na, K, cálcio	Alterações eletrolíticas podem ocorrer em 10 a 20% dos pacientes
Coagulograma (INR)	Paciente pode apresentar prolongamento do INR
AST, ALT	Podem estar aumentados se lesão hepática associada por isquemia-hipóxia
Bilirrubinas	Podem aumentar se lesão hepática. Bilirrubina indireta pode aumentar se hemólise associada
Radiografia de tórax	Indicada em todos os pacientes*
TC de crânio	Realizar se suspeita de trauma
RM de crânio	Indicada para avaliar prognóstico após 3 a 4 dias
Eletroencefalograma	Indicado se suspeita de convulsão, ou se o paciente estiver persistentemente inconsciente

* Os pacientes que se apresentam no departamento de emergência com escala de coma de Glasgow > 13, saturação de oxigênio ≥ 95% e sem achados pulmonares (tosse, roncos, sibilos, retrações, estertores) em geral não precisam de qualquer exame. CIVD: coagulação intravascular disseminada; RM: ressonância magnética; TC: tomografia computadorizada.

bertores, aquecedores aéreos e dispositivos de aquecimento). Lesões traumáticas associadas devem ser abordadas, mas, como comentado, são raras.

Os pacientes que se apresentam no DE com escala de coma de Glasgow > 13, saturação de oxigênio ≥ 95% e sem achados pulmonares (tosse, roncos, sibilos, retrações, estertores) apresentam baixo risco de complicações e devem ser observados por 4 a 6 horas. Após esse período, nesses casos, o paciente pode receber alta com segurança. Estudos laboratoriais e radiografias são desnecessários e não são preditivos de alta. O paciente deve ser avisado para retornar ao DE se houver febre, alterações no estado mental ou sintomas pulmonares. Se, após 4 a 6 horas, o paciente desenvolver uma necessidade de oxigênio, se os achados no exame pulmonar forem anormais, ou se a condição do paciente se deteriorar, reavaliação e admissão ou transferência para uma unidade de terapia intensiva é necessária.

Os pacientes que se apresentam no DE com escala de coma de Glasgow < 13 devem ser mantidos em oxigênio suplementar e suporte ventilatório, conforme necessário. Se o oxigênio em alto fluxo (fração de oxigênio inspirado de 40% a 60%) não puder manter uma PaO_2 adequada (> 60 mmHg em adultos, > 80 mmHg em crianças), pode ser necessária ventilação invasiva. A estratégia ventilatória deve seguir o protocolo ARDS para sepse, com baixo volume corrente, aumento progressivo da PEEP e FiO_2, aumentando oxigenação com menor aumento da pressão de platô, como especificado na Tabela 3. A maioria dos pacientes demonstra melhora rápida na oxigenação nas primeiras 24 horas. Pacientes com padrão de aspiração significativo ou colapso cardiovascular estão predispostos a desenvolver síndrome do desconforto respiratório agudo.

Embora a aspiração seja comum, não se demonstrou que os antibióticos profiláticos possam melhorar o resultado e estar associados a infecções resistentes; por isso, só são indicados antibióticos em pacientes com febre e leucocitose que persistam por mais de 48 a 72 horas. Deve ser realizada monitorização cardíaca contínua, oximetria de pulso, monitorização da temperatura e reavaliações frequentes para todos os doentes.

Deve-se questionar a equipe do atendimento pré-hospitalar sobre o evento que levou ao afogamento, tempo de submersão, possibilidade de trauma associado e história de intoxicação exógena. Na ausência de resposta neurológica satisfatória ou presença de sinal focal na avaliação primária, deve-se considerar a realização de TC de crânio e cervical. Vítimas de afogamento de grau 2 geralmente respondem bem a oxigenoterapia e podem ter alta se assintomáticos após 4-8 h de observação; caso não haja melhora, podem ser admitidos em enfermaria ou unidade de observação mais prolongada para melhor definição do quadro. Vítimas com graus 3-6 geralmente requerem intubação orotraqueal (IOT) e ventilação mecânica (VM), sendo assim, é indicada internação em UTI.

Nenhuma medicação ou terapêutica específica se mostrou melhor que estabilização e suporte clínico. Vigilância infecciosa deve ser tomada visando a diagnóstico precoce de pneumonia e o tratamento desta deve ser guiado por aspirado traqueal, lavado broncoalveolar ou hemocultura.

Se ao chegar ao DE o paciente está normotérmico e em parada cardiorrespiratória ou assistolia, deve-se pensar seriamente em interromper os esforços de ressuscitação, já que a recuperação sem complicações neurológicas profundas é rara.

TABELA 3 Estratégia ventilatória em afogamento

Ajustes iniciais	
1	Volume corrente = 8 mL/kg de peso ideal
2	Frequência respiratória objetivando volume minuto de 7-9 L/min (máx. FR: 35)
3	PEEP inicial = 5 cmH_2O
4	FiO_2 inicial = 100%
Objetivo de oxigenação	PaO_2 = 55-80 mmHg ou SpO_2 = 88%-95%
1	FiO_2 < 70% quando possível
2	Aumentar PEEP para alcançar as metas
PPLAT alvo = ≤ 30 cmH_2O. Se > 30 cmH_2O, diminuir volume corrente em 1 mL/kg (mínimo = 4 mL/kg).	

FiO_2: fração inspirada de oxigênio; FR: frequência respiratória; H_2O: água; PEEP: *peak end-expiratory pressure*; PPLAT: pressão de platô.
Fonte: adaptada de Hwang, et al. (2003).

A infecção pulmonar tardia, particularmente entre os pacientes que necessitam de ventilação mecânica, é um risco, e organismos incomuns, incluindo espécies de *Aeromonas*, devem ser considerados se o tratamento é iniciado. Para diagnóstico etiológico específico, a broncoscopia pode ser necessária. Deve-se ter cuidado para evitar a hiperdistensão pulmonar e o barotrauma associado a ventilação.

Para pacientes sobreviventes de parada cardíaca, a resposta hemodinâmica à adrenalina administrada exogenamente é frequentemente de curta duração, e a maioria exige uma infusão contínua de vasopressores no DE ou unidade de terapia intensiva. A recuperação hemodinâmica, quando ocorre, pode ser esperada dentro de 48 horas. Os pacientes que não demonstram recuperação hemodinâmica após 48 horas podem melhorar lentamente na primeira semana, mas são mais propensos a ter danos neurológicos em longo prazo.

Os resultados da "ressuscitação cerebral" após parada cardiorrespiratória em afogamentos em água quente têm sido decepcionantes. O grau de edema cerebral é largamente determinado pela duração da lesão anóxica ou isquêmica no momento da submersão. Os esforços para controlar o edema cerebral, incluindo o uso de manitol, diuréticos de alça, soro fisiológico hipertônico, restrição de fluidos e ventilação mecânica, não demonstraram benefício. A hipotermia controlada e a monitoração da pressão intracraniana não melhoram o resultado, embora tenha sido relatada, tanto em crianças como em adultos, recuperação neurológica completa ou quase completa após assistolia que segue episódios de submersão em água gelada.

PROGNÓSTICO E SEGUIMENTO

Pacientes assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos no DE apresentam excelente prognóstico. Se a deterioração ocorrer, será dentro de um período de observação de 4 a 6 horas. Não existem dados disponíveis sobre os resultados em longo prazo, mas é improvável que haja quaisquer efeitos adversos mensuráveis. Os pacientes e/ou os pais devem ser aconselhados a procurar cuidados médicos no caso de quaisquer queixas respiratórias ou febre.

Para os pacientes que necessitam de internação hospitalar, nos casos que não houve parada cardíaca (grau 5 ou melhor), espera-se recuperação completa dentro de 48 horas. Uma pequena fração de pacientes com aspiração significativa pode desenvolver síndrome de angústia respiratória aguda grave, até mesmo com risco à vida.

As vítimas que necessitaram de RCP no local têm um prognóstico reservado. Entre as vítimas pediátricas ressuscitadas em cena, cerca de 20% evoluem para óbito no hospital e cerca de 5% ficam com sequelas de encefalopatia anóxica grave. As vítimas que demonstram melhora neurológica e cardiovascular contínua após a internação geralmente evoluem com excelentes desfechos. As vítimas que apresentam deterioração do estado cardiovascular e neurológico geralmente evoluem para óbito no hospital.

As vítimas submetidas a RCP no DE apresentam mau prognóstico. A RCP prolongada (> 30 minutos) em vítimas de afogamento indica lesão anóxica ou isquêmica significativa ao coração, ao cérebro e a outros órgãos vitais. Nesses casos, a recuperação neurológica completa é rara, com apenas relatos anedóticos de recuperação neurológica de vítimas de afogamento pediátrico após RCP no DE. A assistolia, observada na cena ou no DE, é um sinal quase universal de mau prognóstico na lesão de afogamento adulto e pediátrico.

A Tabela 4 apresenta fatores associados a prognóstico ruim.

PREVENÇÃO

Os episódios de submersão com crianças < 1 ano de idade podem ser prevenidos pela vigilância dos pais durante o banho. Deve-se considerar a hipótese de abuso ou negligência de crianças particularmente nos casos de afogamentos em banheira e naqueles com apresentações atípicas. Os afogamentos em banheiras são raros fora da faixa etária infantil, exceto em casos de abusos ou con-

TABELA 4 Fatores da apresentação do paciente associados a prognóstico ruim

▪ Submersão por mais de 10 minutos
▪ Tempo até suporte de vida básico > 10 minutos
▪ Tempo de ressuscitação > 25 minutos
▪ Temperatura da água > 10°C
▪ Idade < 3 anos
▪ Glasgow < 5
▪ Apneia persistente e necessidade de ressuscitação cardiopulmonar no departamento de emergência
▪ pH arterial < 7,1 na apresentação ao departamento de emergência

vulsões. Entre as crianças em idade pré-escolar, a supervisão de um adulto em conjunto com cercas de piscina devidamente instaladas e mantidas ou isolamento completo da piscina poderiam prevenir 50% a 90% dos afogamentos.

Os afogamentos de adolescentes e adultos jovens podem ser reduzidos por meio da promoção da conscientização em relação ao uso de álcool e drogas ilícitas, que tem sido implicado em 40% de todos os afogamentos de adultos e em 75% dos afogamentos de adultos relacionados com barcos.

Nos idosos, os locais de afogamento são muito semelhantes aos de afogamento de crianças e bebês. Providenciar medidas adequadas de proteção em piscinas e corrimão de banheira são ações preventivas importantes para a população idosa e para pacientes com condições pré-mórbidas.

INDICAÇÕES DE INTERNAÇÃO, TERAPIA INTENSIVA E SEGUIMENTO

Pacientes assintomáticos ou oligossintomáticos podem receber alta após período de observação de 4 a 8 horas. Outros pacientes, após avaliação e estabilização inicial, são avaliados em relação à necessidade de serem encaminhados para UTI, mantidos em observação no DE ou liberados para alta hospitalar, de acordo com a apresentação inicial e a resposta ao tratamento definitivo, como se pode verificar na Figura 1. Deve-se considerar observação por tempo prolongado para pacientes com comor-

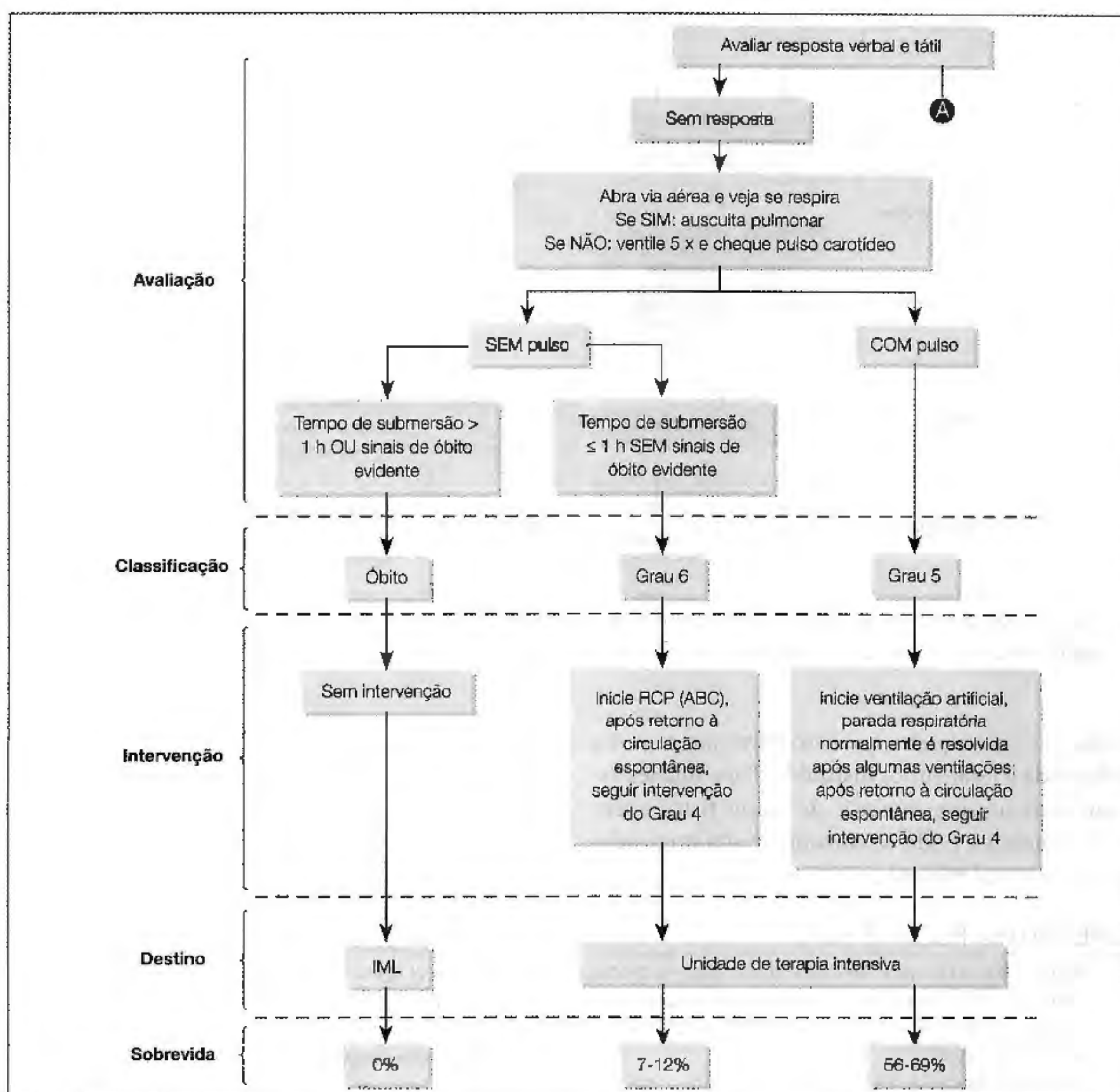


FIGURA 1 Classificação e manejo de vítimas de afogamento.
Adaptada de Szpilman, 2012. IOT: intubação orotraqueal.

(continua)

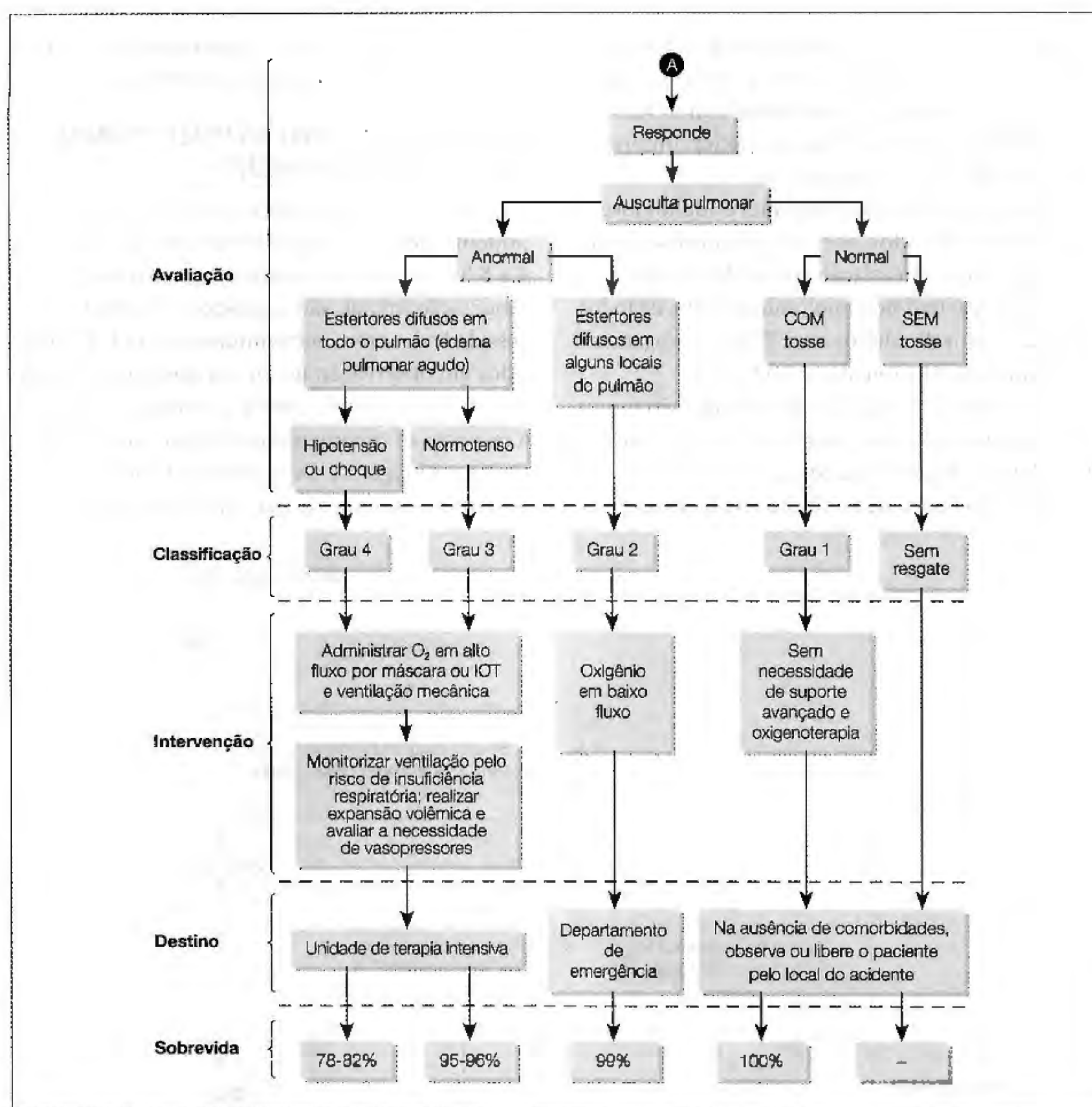


FIGURA 1 *(continuação)* Classificação e manejo de vítimas de afogamento.
Adaptada de Szpilman, 2012. IOT: intubação orotraqueal.

bidades e para aqueles que não obtiveram resposta adequada à terapêutica instituída. Para aqueles assintomáticos, sem alteração de exame físico e sem comorbidades, pode-se considerar alta hospitalar precoce ou até mesmo após avaliação.

LITERATURA RECOMENDADA

1. ARDS Clinical Network. Mechanical ventilation protocol summary. ARDSnet. 2008. Disponível em: http://www.ardsnet.org/files/ventilator_protocol_2008-07.pdf. Acesso em: 17 maio 2018.
2. Bell GS, Gaitatzis A, Bell CL, et al. Drowning in people with epilepsy: how great is the risk? Neurology. 2008;71(8):578-82.
3. Cico SJ, Quan L. Drowning. In: Tintinalli JE. Tintinalli emergency medicine. McGraw-Hill; 2016. p.1395-8.
4. Davis LG. Suicidal drowning in South Florida. J Forensic Sci. 1999;44(5):902-5.
5. Driscoll TR, Harrison JA, Steenkamp M. Review of the role of alcohol in drowning associated with recreational aquatic activity. Inj Prev. 2004;10(2):107-13.
6. Hwang V, Shofer FS, Durbin DR, et al. Prevalence of traumatic injuries in drowning and near drowning in children and adolescents. Arch Pediatr Adolesc Med. 2003;157(1):50-3.
7. Papadodima SA, Sakelliadis EI, Kotretsos PS, et al. Cardiovascular disease and drowning: autopsy and laboratory findings. Hellenic J Cardiol. 2007;48(4):198-205.
8. Quan L, Cummings P. Characteristics of drowning by different age groups. Inj Prev. 2003;9:163-8.

9. Rafaat KT, Spear RM, Kuelbs C, et al. Cranial computed tomographic findings in a large group of children with drowning: diagnostic, prognostic, and forensic implications. Pediatr Crit Care Med. 2008;9:567-72.
10. Richards DB. Drowning. In: Walls RM, Hockberger RS, Gausche-Hill M, et al. Rosen's emergency medicine. Philadelphia: Elsevier; 2018.
11. Szpilman D, et al. Drowning. N Engl J Med. 2012;366:2102-10.
12. Szpilman D. Afogamentos – O que está acontecendo? Boletim Brasil; 2014.
13. Szpilman D. Near-drowning and drowning classification: a proposal to stratify mortality based on the analysis of 1831 cases. Chest. 1997;112:660-5.

113

Acidentes relacionados a animais peçonhentos

Julio Flávio Meirelles Marchini
Rodrigo Antonio Brandão Neto

Pontos importantes

- Na abordagem inicial, é fundamental levar o paciente até o soro antiveneno ou vice-versa.
- Em geral, os efeitos causados pelo veneno e sua intensidade são suficientes para determinar o tipo e a quantidade de soro antiveneno necessária.
- Os tipos mais comuns de acidentes ofídicos são botrópico (> 80%) e crotálico (10%).
- O acidente botrópico tem intenso acometimento local com edema, dor, eritema e evolução para formação de bolhas, isquemia e necrose tecidual.
- O acidente crotálico tem pouco acometimento local, e a fácies miastênica é mais evidente com ptose palpebral, perda de acomodação visual e oftalmoplegia.
- O acidente escorpiônico em geral traz apenas incômodo, salvo nos extremos de idade.
- A aranha marrom (*Loxosceles*) causa lesão eritematosa e dolorosa, que evolui para equimoses, bolhas hemorrágicas e necrose.

EPIDEMIOLOGIA

Nos dados de 2018 do sistema de informação de agravos de notificação, foram registrados 173.630 casos de acidentes por animais peçonhentos em todo o Brasil. A maioria (52,6%) consiste em casos de acidentes escorpiônicos e na sequência temos acidentes por aranhas com 16,7% dos casos e ofídicos com 15,2%. A letalidade de modo geral é baixa, sendo 1 para cada 700 casos de acidentes escorpiônicos (0,14%) e 1 para cada 1.000 casos de acidentes por aranha. A letalidade em acidentes ofídicos é um pouco maior – 1 para cada 200 casos (0,44%). A maior parte dos acidentes é notificada em Minas Gerais (31.906 casos) e São Paulo (28.553 casos). Em média, os acidentes são 30% mais comuns nos meses de outubro a abril.

A abordagem principal dos acidentes por animais peçonhentos consiste na aplicação do soro antiveneno específico. Na maioria dos casos, o diagnóstico presumível é suficiente para determinação do soro antiveneno correto.

PARTE 1 – ACIDENTES OFÍDICOS

No Brasil, quatro grupos de serpentes venenosas têm importância médica. Entre eles, o acidente mais comum é o botrópico (jararaca), que compõe 86% dos casos e em um distante segundo lugar o acidente crotálico (cascavel) com 10% dos casos. Os acidentes laquético (surucucu) e elapídico (coral) são ainda mais raros, perfazendo 2% e 0,8% dos casos, respectivamente. Quanto à letalidade, o pior é o acidente crotálico (0,87%), seguido dos acidentes laquético (0,77%), botrópico (0,43%) e elapídico (0,4%).

O diagnóstico de certeza do acidente ofídico é feito pelo reconhecimento do animal causador. No entanto, isso não é prático ou seguro e também não é necessário. O diagnóstico presumível é feito pela história, pelo exame físico e pela avaliação dos efeitos do veneno no paciente e na maioria dos casos deve ser suficiente para determinação do soro antiofídico correto.

Abordagem inicial

O objetivo do tratamento inicial é transporte assim que possível para local que disponha do soro antiveneno, diminuir a absorção do veneno e prevenir complicações. Medidas locais, como incisões próximas à picada, ruptura de bolhas, sutura, sucção do veneno ou gelo local não devem ser realizadas. Além de não haver benefício comprovado, atrasam o transporte. O paciente deve ser deitado e aquecido. O local da picada deve ser identificado e deve-se assegurar que não há picadas adicionais. Acessórios e joias na extremidade acometida devem ser removidos. O local da picada deve ser lavado com água e sabão. Pode-se fotografar a serpente, mas não se deve tentar recolhê-la. O membro deve ser imobilizado, com elevação passiva e articulações estendidas.

Em estudos em modelo de envenenamento, com análise realizada através de radioisótopos, a imobilização compressiva atrasa a absorção do veneno. Portanto, pode haver algum benefício, mas a qualidade da evidência é baixa. De qualquer maneira, esse método só deve ser usado em acidentes crotálicos e elapídicos, pois não causam edema local.

O torniquete não é recomendado. O seu uso levou a aumento de edema e de gravidade de lesão local comparado a pacientes que não receberam o torniquete. Além disso, não há redução na incidência de efeitos sistêmicos do veneno (insuficiência renal aguda, insuficiência respiratória, síndrome hemorrágica, disfunção de múltiplos órgãos ou morte) entre pacientes tratados com torniquete e aqueles não tratados. Um estudo, inclusive, demonstra aumento de dias internados em pacientes nos quais o torniquete foi usado.

Além dessas medidas, reforçamos que o mais importante é transportar o paciente até local onde o soro antiveneno apropriado esteja disponível. Os exames iniciais indicados são creatinina, eletrólitos, troponina, hemograma, TP, TTPA, fibrinogênio e urina de rotina. O paciente deve ser hidratado e receber analgesia e antieméticos conforme necessário. Como em qualquer outro ferimento de pele, atentar para a vacinação antitetânica. Antibiótico de rotina não é recomendado; no entanto, um estudo de 1989 detectou a progressão para abscesso bacteriano em 15% dos acidentes botrópicos. Nesse estudo, a flora bacteriana desse grupo de serpentes foi identificada, como descrito na Tabela 1. O perfil de resistência a antibiótico dessa flora bacteriana mostrou que o cloranfenicol era a droga contra a qual havia menor resistência. Infelizmente, esse antibiótico não está disponível facilmente. Na opinião dos editores, alternativas são ceftriaxona, ciprofloxacina e gentamicina.

Antes da aplicação do soro antiveneno deve-se considerar pré-medicações para evitar reações de hipersensibilidade ao soro agudas e tardias. A evidência para o uso de corticoide e bloqueador histamínico é fraca. A única medida que comprovadamente reduz o risco de reações graves é a aplicação de adrenalina (250 μg) por via subcutânea imediatamente antes de aplicação do antiveneno. A aplicação dessa medicação foi segura, inclusive em pacientes com coagulopatia. O soro nunca deve ser diluído e deve ser sempre aplicado de forma endovenosa e não há benefício de aplicá-lo de forma subcutânea, próximo à lesão. A administração do soro deve ser feita em 10 a 30 minutos sob monitorização contínua. O número de ampolas depende de cada serpente e da gravidade do quadro. A gravidade do quadro pode ser dinâmica e um quadro inicialmente diagnosticado como moderado e depois reinterpretado como grave tem indicação de receber o número de ampolas adicionais devidas.

Recomenda-se deixar adrenalina e material de intubação próximo ao paciente. Faz-se uma ressalva ao soro antilatrodectus, que é o único aplicado de forma intramuscular.

O diagnóstico de certeza depende do reconhecimento do animal causador. No entanto, o diagnóstico presumível, feito pelos sinais e sintomas, é suficiente para determinação do soro antiofídico correto. Nos próximos itens vamos detalhar os tipos de acidente de acordo com o grupo de serpente.

TABELA 1 Flora bacteriana encontrada em acidentes botrópicos

Bactérias	%
Morganella morganii	44
Escherichia coli	20
Providencia sp.	13
Klebsiella sp.	10

Acidente botrópico

Como já relatado, o acidente botrópico é o acidente ofídico mais comum e está presente em todo o território nacional. Estudos proteômicos do veneno botrópico mostram que é composto por um número limitado de famílias proteicas. As proteínas mais

abundantes e correlacionadas à síndrome clínica do envenenamento são as metaloproteinases de veneno de serpente (MPVS), serina-proteinases de veneno de serpente (SPVS) e fosfolipases A2. As SPVS são enzimas semelhantes à trombina, que provocam distúrbios de coagulação. As fosfolipases estão envolvidas na reação local e miotoxicidade. As MPVS têm efeitos diversos incluindo hemorragia, inflamação, ativação de fatores da coagulação e inibição de agregação plaquetária. A proporção relativa entre essas três famílias proteicas pode variar de acordo com filogenia, idade, sexo, distribuição geográfica e dieta da serpente.

As jararacas apresentam diferenciação considerável de habitat e traço ecológico, e sua filogenia não é completamente resolvida, havendo propostas de classificações de gênero que são incompatíveis. O veneno antibotrópico no Brasil é produzido por imunização de cavalos com veneno de cinco espécies de serpente: *Bothropoides jararaca* (50%), *Bothropoides neuwiedi* (12,5%), *Rhinocerophis alternatus* (12,5%), *Bothrops moojeni* (12,5%) e *Bothrops jararacuçu* (12,5%). A espécie mais importante na Amazônia, a *Bothrops atrox*, não é incluída. No entanto, o soro produzido por imunização com essas espécies de serpente é pan-específico para *B. atrox*.

O veneno botrópico possui três ações principais – proteolítica, coagulante e hemorrágica.

A ação proteolítica provoca atividade inflamatória intensa próximo ao local da picada. Dor, eritema, edema, flogose e enduração aparecem nas horas seguintes e podem se estender até a raiz do membro. As marcas da picada nem sempre são visíveis. Nos dias seguintes, a lesão evolui para equimoses, bolhas e necrose. As bolhas têm conteúdo seroso ou sero-hemorrágico e podem evoluir para necrose cutânea. A dor se inicia logo após a picada e possui intensidade variável. Atentar para síndrome compartimental e necessidade de fasciotomia. Os efeitos locais podem levar a déficit funcional do membro ou até amputação. O sequestro de líquido no terceiro espaço devido a reação inflamatória pode ser suficiente para provocar insuficiência renal pré-renal.

A ação coagulante ativa fatores de coagulação com consumo de fibrinogênio, plaquetas e formação de fibrina intravascular.

A ação hemorrágica compromete a integridade do endotélio vascular. Somando-se à ação coagulante, pode provocar hemorragias como gengivorragia, epistaxe, hemorragia digestiva e hematúria.

Ao se deparar com o acidente botrópico, deve-se considerar a possibilidade de acidente laquético. Este também provoca intensa reação local. A distribuição geográfica da surucucu é na maior parte restrita à região Norte, mas pode estar presente na Mata Atlântica. Além disso, pacientes vítimas de acidente botrópico não costumam apresentar hipotensão ou manifestações clínicas do trato gastrointestinal.

A intensidade dos sinais locais e a presença de acometimento sistêmico determinam o número de ampolas necessárias para o tratamento conforme a Tabela 2.

A insuficiência renal é incomum nos pacientes que recebem o soro em até seis horas do acidente. A eficácia da ação do antiveneno pode ser apreciada pela normalização da coagulometria em 12 a 36 horas após sua infusão.

Acidente crotálico

O acidente crotálico representa menos de 10% dos acidentes ofídicos no Brasil. No ano de 2016 as notificações nas regiões Nordeste e Sudeste representaram 74% desse total. Existem seis subespécies de *Crotalus durissus* presentes no Brasil – *C. durissus terrificus* (região Sul); *C. durissus collilineatus* (Centro-oeste e Sudeste); *C. durissus cascavella* (Nordeste); *C. durissus ruruima* (Norte); *C. durissus marajoensis* (Ilha de Marajó).

O principal componente do veneno crotálico é a crotoxina, representando 65% do total da peçonha.

TABELA 2 Gravidade do acidente botrópico e soroterapia recomendada

Manifestações e tratamento	Leve	Moderado	Grave
Local (edema, sangramento, eritema e dor)	Ausentes ou discretas	Evidentes	Intensas (presença de equimose, bolha e necrose)
Sistêmicas (hemorragia, choque e anúria)	Ausentes	Ausentes	Presentes
Soroterapia	2-4 ampolas	4-8 ampolas	8-12 ampolas

A crotoxina possui duas subunidades, a fosfolipase A2 e a crotapotina e possui ação miotóxica e neurotóxica. Age na junção neuromuscular inibindo a liberação de neurotransmissores e em menor escala bloqueando os receptores da sinapse. A crotoxina também inibe a coagulação sanguínea (clivando fosfolipídeos do sistema hemostático), causando diretamente hemólise e plaquetólise.

Além da crotoxina, também têm importância a crotamina, a convulxina e a girotoxina. A crotamina é responsável por mionecrose e paralisia espasmódica na musculatura esquelética. A administração de convulxina em camundongos é associada a apneia, perda de equilíbrio e convulsões. Além disso, também induz a agregação e lise plaquetária. A girotoxina provoca síndrome labiríntica em camundongos – caracterizada por movimentos circulatórios do corpo ao longo do eixo longitudinal. Além disso, tem ação semelhante à da trombina e ação fibrinogenolítica.

O efeito conjunto dessas toxinas do veneno crotálico se expressa por ação neurotóxica, miotóxica e coagulante de forma sistêmica com muito pouco efeito local. Dor e edema são discretos ao redor da picada. A ação neurotóxica é a mais evidente. Trata-se de efeito neuroparalítico com início na cabeça e progressão craniocaudal. Provoca a fácies miastênica com ptose palpebral (uni ou bilateral), turvação visual (visão turva e diplopia) e oftalmoplegia. São relatadas ainda paralisia do palato mole, diminuição do reflexo de vômito e disfagia. Raramente pode progredir para insuficiência respiratória. Distúrbios do olfato e paladar também são descritos.

A atividade miotóxica provoca lesões de fibras musculares sistematicamente com elevação de mioglobina e excreção na urina. O paciente apresenta dores musculares generalizadas e mioglobinúria/hematúria (urina cor de "coca-cola"). Espera-se elevação de CK, LDH, TGO e TGP. A insuficiência renal aguda pode se instalar em decorrência da mioglobinúria e aumenta o risco de óbito.

A ação coagulante provoca consumo de fibrinogênio e elevação de TP e TTPA. Pode haver gengivorragia e outros sangramentos discretos.

Após o tratamento com soroterapia específica, as manifestações neurotóxicas regridem lenta, porém, totalmente.

Deve-se considerar como diagnóstico diferencial o acidente elapídico, que apresenta os mesmos sintomas de neurotoxicidade, mas em geral com um quadro mais grave e sem os efeitos miotóxicos ou coagulantes.

Acidente laquético

Os acidentes laquéticos se restringem praticamente à região Norte, onde são notificados 90% desses acidentes. A surucucu também está presente nos remanescentes da Mata Atlântica. O veneno laquético é caracterizado por ação proteolítica, coagulante e neurotóxica. A composição se assemelha à do veneno botrópico com MPVS, serina protease e fosfolipases A2. Além disso, também apresenta o peptídeo potenciador de bradicinina.

O veneno laquético tem propriedades que ativam o plasminogênio, coagulantes, hemorrágica, inflamatória, proteolítica, miotóxica, hemolítica, hipotensiva e neurotóxica. Possui a fosfolipase A2 LmTx-1 que induz *in vitro* bloqueio neuromuscular irreversível. Especificamente para o acidente laquético deve-se monitorizar o paciente e solicitar eletrocardiograma (ECG) seriado, pois pode haver bradicardia, alterações do segmento ST e onda T e bloqueio atrioventricular.

O acidente laquético se apresenta em 15 a 30 minutos com dor local intensa, edema, sangramento profuso no local da picada, sudorese profusa, dor abdominal intensa e rebaixamento de nível de consciência. O veneno também tem efeitos vagomiméticos como diarreia, vômito, bradicardia, hipotensão e choque. O paciente se queixa de disfagia e/ou odinofagia.

TABELA 3 Gravidade do acidente crotálico e soroterapia recomendada

Manifestações e tratamento	Leve	Moderado	Grave
Fáscies miastênica/visão turva	Ausente ou tardia	Discreta para evidente	Evidente
Mialgia	Ausente ou discreta	Discreta	Intensa
Urina vermelha/marrom	Ausente	Ausente ou pouco evidente	Presente
Oligúria/anúria	Ausente	Ausente	Pode estar presente
Soroterapia	5 ampolas	10 ampolas	20 ampolas

Em trinta minutos após o acidente, já são constatadas alterações na coagulometria (TS, TC e TP).

Assim como no acidente botrópico, ocorre intensa reação local. O diagnóstico diferencial deve considerar a possibilidade de acidente botrópico. O acidente laquético costuma ter hipotensão e manifestações clínicas do trato gastrointestinal que não estão presentes no acidente botrópico.

O tratamento inicial deve focar, além da administração do soro antiveneno, na estabilidade hemodinâmica do paciente com infusão de volume, uso de atropina e inotrópicos com o objetivo de evitar a instalação de choque.

Todo acidente laquético deve ser considerado grave e são indicadas de 12 a 20 ampolas do soro antilaquético ou soro bivalente antibotrópico e laquético.

O paciente deve ser monitorizado obrigatoriamente por 72 horas. O paciente pode apresentar hipotensão tardia (após a décima-sexta hora), hemorragia digestiva, trombose mesentérica ou acidente vascular cerebral.

Acidente elapídico

O acidente elapídico é o mais raro dos acidentes ofídicos no Brasil. A coral é a única das serpentes peçonhentas de importância no Brasil que não possui a fosseta loreal (orifício termossensível entre o olho e narina). O veneno elapídico contém proteínas com estruturas de três dígitos, denominadas "*three finger toxins*" (3Ftx) que são as mais abundantes (40% da composição do veneno). Na sequência em ordem de composição estão as MPVS (12%), L-aminoácido oxidase (12%), fosfolipases A2 (10%) e lecitina do tipo C (10%). As 3Ftx são neurotoxinas pós-sinápticas que se ligam competitivamente aos receptores colinérgicos. As fosfolipases A2 são neurotoxinas pré-sinápticas, bloqueando a liberação de neurotransmissor.

O veneno elapídico é caracterizado por ação neurotóxica. O paciente apresenta, em 45 a 75 minutos, náuseas, vômitos, sudorese, ptose palpebral (uni ou bilateral), fácies miastênica, oftalmoplegia, dificuldade de deglutição, paralisia muscular e respiratória. No local da picada pode haver dor e parestesia discreta, mas não há lesão evidente.

Todo acidente elapídico é considerado grave e o paciente deve receber de 5 a 10 ampolas de soro antielapídico. O soro é produzido a partir da inoculação de uma mistura da dose de venenos das serpentes *Micrurus frontalis* e *Micrurus corallinus*.

Especificamente para o acidente elapídico deve-se preparar para a insuficiência respiratória com oferecimento de oxigênio, ventilação não invasiva e invasiva. O aparecimento dos sintomas pode ser tardio, portanto o paciente deve ser mantido em observação por 24 horas.

Se não houver soro antielapídico imediatamente disponível e o paciente apresentar insuficiência respiratória, o paciente tem indicação de receber neostigmina. Aplicar neostigmina EV, 0,05 mg/kg em crianças ou até no máximo 2-5 mg no adulto. Cada ampola de neostigmina deve ser precedida de 0,01-0,02 mg/kg de atropina (0,25 mg de atropina para cada 0,5 mg de neostigmina). Deve-se observar um aumento de pelo menos 20 bpm na frequência cardíaca (FC). Depois continuar com neostigmina (repetir a mesma dose) a cada 4 horas até a infusão do soro antielapídico.

PARTE 2 – ACIDENTES ESCORPIÔNICOS

No Brasil são espécies de importância médica: *Tityus serrulatus* (escorpião amarelo) distribuído da Bahia até o Paraná e adaptado ao meio urbano; *T. bahiensis* (escorpião marrom) presente em todo o país, exceto região Norte; e *T. stigmurus*, espécie mais comum do Nordeste. Na Amazônia ainda se encontra o *T. cambridgei* e o *T. metuendus*. A maioria dos casos graves decorre de picada do *T. serrulatus*.

O veneno atua em canais de sódio, provocando despolarização e liberação importante de neurotransmissores (catecolaminas, acetilcolina e outros). A maioria dos acidentes é leve, e os quadros graves ocorrem em crianças e idosos.

A principal manifestação local é a dor que se instala quase imediatamente. Pode estar acompanhada de parestesia, eritema e sudorese ao redor da picada. Pode durar 24 horas, mas é mais intensa nas primeiras horas.

Acidentes moderados se apresentam com dor intensa local, sudorese, náusea, vômitos, taquicardia, taquipneia e hipertensão.

Acidentes graves apresentam, além dos sintomas já descritos, manifestações neurológicas, miose ou midríase, priapismo, aumento de secreções (sudorese profusa, vômitos incoercíveis e rinorreia e lacrimejamento), agitação ou exaustão, bradicardia, insuficiência cardíaca, edema agudo de pulmão, choque, convulsões e coma. Autópsias de óbitos por acidente escorpiônico revelam edema cerebral, edema pulmonar alveolar, edema intersticial miocár-

dico com infiltrado inflamatório. O veneno escorpiônico também pode induzir hiperglicemia, glicogenólise, leucocitose e hipocalemia. Além disso, pode provocar miocardite com alteração de segmento e elevação de troponina. Um estudo com 84 pacientes levanta a hipótese de que o valor inicial de troponina tem valor prognóstico, e os pacientes com maior troponina tiveram maior morbimortalidade.

Deve-se solicitar hemograma, glicemia, potássio, sódio, amilase, creatinoquinase e eletrocardiograma. Em casos graves, solicita-se troponina e ecocardiograma. No eletrocardiograma, pode haver bradicardia, taquicardia, extrassistolia, inversão de onda T, presença de onda U proeminente, onda Q, infra ou supradesnivelamento do segmento ST. O ecocardiograma mostra hipocinesia difusa, que em geral é transitória.

Acidentes leves podem ser tratados com anestesia local com lidocaína e observados por 4 a 6 horas.

Acidentes moderados têm indicação de 2 a 3 ampolas de soro antiveneno (especialmente em crianças) e acidentes graves devem receber 4 a 6 ampolas. Ambos devem ser monitorizados por pelo menos 24-48 horas.

PARTE 3 – ACIDENTE ARACNÍDICO

As picadas de aranhas são um evento médico raro. A preocupação particular é principalmente com as lesões necróticas que podem ser causadas por essas picadas, mas, exceto pelas aranhas do gênero *Loxosceles*, esse tipo de lesão não ocorre. O diagnóstico de picada de aranha é usualmente clínico, baseado na história do paciente de ter recebido uma picada de inseto identificado como aranha. Essa identificação é mais bem realizada se a aranha for capturada. Na maioria dos casos, a identificação é realizada pelo próprio paciente. Raramente o diagnóstico laboratorial é disponível para estes casos.

As reações locais são usualmente similares às de uma picada por abelha, com aparecimento de hiperemia e nodulação no local da picada após alguns minutos; em raros casos podemos ter dramáticas lesões necróticas.

Existem cerca de 41.000 espécies de aranha e todas produzem uma espécie de veneno em suas quelíceras, na maior parte dos casos inofensivo para humanos. Assim, muito poucas espécies têm alguma relevância do ponto de vista médico. As aranhas caranguejeiras, por exemplo, são conhecidas por atingirem grandes dimensões, entretanto, na maioria das vezes possuem um tipo de veneno com pouca relevância para o ser humano.

No Brasil são três gêneros de aranha com relevância médica: *Phoneutria*, *Loxosceles* e *Latrodectus*.

Acidentes por *Phoneutria*

As aranhas do gênero *Phoneutria* são conhecidas como aranhas armadeiras, e seu veneno tem ação neurotóxica, com liberação de adrenalina e acetilcolina, causando manifestações de sistema nervoso central simpático e parassimpático.

Picadas por esse tipo de aranha ocorrem principalmente na América do Sul e na Costa Rica, sendo descritos milhares de eventos no Brasil anualmente. São aranhas noturnas e solitárias e só ocasionalmente entram em domicílios; quando isso ocorre, assumem postura agressiva característica, o que lhes dá o nome popular.

As picadas causam dor local imediata com diaforese localizada, piloereção e eritema. A dor apresenta irradiação proximal e, na maioria dos casos, os sintomas se limitam ao quadro doloroso. Entretanto, uma série de quase 500 casos descreveu taquicardia e sensação de inquietude. Os sintomas sistêmicos incluem náuseas, vômitos e tonturas, salivação, alterações visuais e priapismo.

Na maioria dos casos, apenas tratamento sintomático é necessário com aplicação de compressas quentes, opioides e sedativos conforme necessidade e uso de anestésicos locais.

O soro (Tabela 4) só é indicado em casos mais graves com manifestações autonômicas, sendo utilizado em cerca de 2% das picadas por esse tipo de aranha. O soro é usado por 3 horas e a recuperação é completa em usualmente 24 horas.

Acidente por *Loxosceles*

As aranhas deste gênero são também denominadas aranhas reclusas ou aranhas marrons e seu veneno tem atividades proteolíticas e hemolíticas. Existem mais de 100 espécies de distribuição mundial, mas a maioria delas se encontra na América do Sul. São aranhas de hábito predominantemente noturno, encontradas em lugares secos e escuros, sobre pedras ou madeira; essas espécies podem se adaptar ao ambiente doméstico e se esconder em roupas, móveis e lençóis. São aranhas marrons, de características difíceis de diferenciar em relação a outras

espécies de aranhas, mas que apresentam 6 olhos, com um par na frente e dois pares laterais, ao contrário dos oito olhos usuais divididos em 2 fileiras.

A patogênese de suas manifestações clínicas não é completamente conhecida, mas parece ser importante o envolvimento de componentes da família das fosfolipases D, que são envolvidas principalmente na necrose cutânea. A injeção do veneno loxoscélico inicia uma reação inflamatória e também tem ação direta hemolítica e leva a ativação e agregação plaquetária, podendo causar trombose na microcirculação com isquemia local e consequentes necrose tecidual e dor intensa. A presença de hialuronidase no veneno loxoscélico aumenta o potencial da lesão tecidual.

As mulheres são um pouco mais afetadas que os homens por essas picadas e elas ocorrem sobretudo nos meses de temperatura quente. Essas aranhas raramente picam espontaneamente seres humanos; isso ocorre em geral quando são atacadas ou como última linha de defesa.

O veneno da *Loxosceles* possui ação hemolítica, coagulante e dermonecrótica. De início, a picada é pouco dolorosa e passa despercebida em grande número de casos; eventualmente pode ocorrer uma sensação de queimação local. Além disso, poucos pacientes capturam a aranha, o que dificulta a identificação, que ocorre em menos de 60% dos casos. A dor tipicamente apresenta um aumento progressivo nas próximas 2 a 8 horas e pode se tornar severa; a aparência inicial da lesão é de uma pápula avermelhada, e alguns pacientes podem apresentar *rash* urticariforme associado.

Muitas vezes os sintomas são frustros ou não relatados a serviços médicos, o que torna difícil saber qual é o verdadeiro número de casos assintomáticos ou oligossintomáticos dessas picadas. Alguma forma de necrose cutânea ocorre na maioria das picadas sintomáticas por aranhas do gênero *Loxosceles*. Manifestações sistêmicas, por sua vez, ocorrem em cerca de 10% dos casos e anemia hemolítica também ocorre em 10% dos casos.

O loxoscelismo cutâneo se manifesta inicialmente por dor discreta e eritema, que muitas vezes pode ser confundida com celulite e usualmente causa extenso envolvimento cutâneo com necrose cutânea e ulceração. A evolução lenta faz com que o diagnóstico da lesão ocorra de 12 a 24 horas após a picada, com aparecimento de equimoses e bolhas hemorrágicas.

A necrose cutânea, por sua vez, costuma aparecer cerca de 72 horas após a picada, podendo ocorrer necrose de tecidos profundos em até metade dos casos, mas infecção secundária é incomum, mesmo em casos de envolvimento cutâneo extenso. Alguns pacientes podem apresentar uma variante edematosa, principalmente em picadas de face com extenso edema e eritema, mas pouca necrose.

As manifestações sistémicas são menos comuns e incluem hemólise intravascular como característica principal. A apresentação típica inclui febre, mal-estar, mialgias, vômitos, cefaleia e *rash*, com ou sem história de picada. Os níveis de hemoglobina apresentam queda progressiva em período de 7 a 14 dias, podendo chegar a níveis de 5 a 8 g/dL. A hemólise, apesar de intravascular, é consistente com o processo autoimune, ocorrendo teste de Coombs direto positivo. Insuficiência renal aguda pode ocorrer, mas é incomum, sendo associada com prognóstico muito ruim.

A coagulação intravascular disseminada (CIVD) é frequentemente descrita como sintoma comum ao loxoscelismo, embora a evidência de sua ocorrência seja pequena. Alguns pacientes evoluem com trombocitopenia e aumento dos tempos de coagulação, mas raramente preenchendo os critérios diagnósticos para CIVD. Rabdomiólise é descrita no loxoscelismo, mas na maioria dos casos se apresenta com pequenos aumentos de CPK.

A presença de lesões cutâneas, sintomas sistêmicos inespecíficos e história de picada de aranha é considerada suficiente para o diagnóstico de loxoscelismo. Apesar disso, deve-se lembrar que o diagnóstico de loxoscelismo em lesões cutâneas necróticas tende a ser superestimado. Na presença de lesões cutâneas necróticas pode-se levantar a suspeita de picada de aranha, mas esta é uma causa infrequente e os pacientes devem ser orientados neste sentido, para evitar ansiedade.

Existem vários tratamentos propostos para o loxoscelismo, como corticosteroides, antídotos e anti-histamínicos, entre outras opções, embora exista pouca evidência que dê suporte para seu uso.

O benefício do soro antiloxosceles parece se limitar ao uso nas primeiras 4 horas, embora alguns estudos sugiram benefício em até 36-48 horas (Tabela 4). O Ministério da Saúde recomenda seu uso em casos de lesões cutâneas extensas, usualmente associado a glicocorticoides. A dose de prednisona recomendada é de 40-80 mg ao dia ou 1 mg/kg por

5 dias. Um estudo sugeriu benefício com o uso de dapsona, embora não seja recomendada rotineiramente. A dose de soro específico é de 5 ampolas de soro antiloxosceles em casos sem hemólise e 10 ampolas de soro antiloxosceles no caso de hemólise associada.

Acidente latrodético

Existem pelo menos 30 espécies diferentes da viúva negra. A sua epidemiologia é diferente, dependendo da localização mundial. Na América do Sul, são mais frequentes picadas em trabalhadores rurais quando em ambientes externos. A maioria dessas aranhas tem uma aparência negra brilhante com marcas vermelhas pelo corpo. Suas picadas caracteristicamente produzem alterações sensoriais no local da picada, o sistema nervoso autônomo é envolvido com liberação de neuromediadores, podendo ocorrer contratura facial e trismo, retenção urinária, hipertensão arterial, taquicardia ou bradicardia.

Os pacientes, na sua apresentação no serviço de emergência, têm tipicamente uma história de atividade de risco para ocorrer a picada nas últimas 8 horas. Cerca de 75% das picadas ocorrem nas extremidades, em particular nos membros inferiores.

A dor é uma manifestação universalmente presente nas picadas desse gênero, e costuma ocorrer no local da picada com irradiação para dorso, tórax e região abdominal. O seu aparecimento é gradual, com piora progressiva em períodos de horas a dias, e a irradiação da dor em membro para a região superior dele é uma apresentação típica. Em pacientes com manifestações sistêmicas, a mialgia é a mais comum entre elas.

A diaforese é outra manifestação característica e pode ocorrer em apresentações atípicas. Sugere o latrodectismo diaforese apenas no local da picada ou diaforese abaixo dos joelhos ou assimétrica. Outro achado relativamente específico é o aparecimento de dor abdominal grave ou rigidez de parede abdominal.

Manifestações sistêmicas, por sua vez, ocorrem em um terço dos pacientes com sintomas inespecíficos, como náuseas, vômitos e cefaleia na maioria dos casos. Fasciculações musculares e paralisia local podem ocorrer. A lesão miocárdica é rara e nesse caso pode ocorrer alteração de marcadores cardíacos. O priapismo é outra manifestação rara.

Os sinais vitais estão dentro dos parâmetros de normalidade em 70% dos pacientes; nos casos graves a presença de rigidez muscular intermitente ocorre em 60% dos pacientes.

Em pacientes com manifestações apenas locais, são recomendados apenas os cuidados locais de limpeza e profilaxia antitetânica se necessário. Vários tratamentos foram propostos, incluindo analgésicos, antieméticos, benzodiazepínicos, magnésio e cálcio. Existe pouca evidência de qualidade para validar o uso das diferentes medicações citadas, mas analgésicos, sobretudo opioides, são utilizados frequentemente.

Os benzodiazepínicos podem ser utilizados em casos de fasciculações ou espasmos musculares. A evidência para o uso de soro específico nesses pacientes é insuficiente para indicar a sua utilização.

Constituem uma exceção entre todos os soros antivenenos, pois deve ser aplicados via intramuscular. O tratamento é de 1 ampola IM em casos de acometimento moderado e 1 a 2 ampolas IM em casos de acometimento grave (Tabela 4).

PARTE 4 – OUTROS ANIMAIS PEÇONHENTOS

Acidente por abelhas

Espécies *Hymenoptera* que atacam humanos incluem abelhas e mamangavas, vespa amarela, vespão, marimbondo e formigas. A maioria das pessoas tem apenas reação local. Os desfechos graves ocorrem por reação alérgica ou ataque maciço. A reação alérgica ao veneno tem risco de reações sistêmicas graves – seja aguda como anafilaxia ou tardia como doença do soro. São relatados 30-40 óbitos por acidente por abelhas anualmente no Brasil.

Não há necessidade de vacinação contra tétano após picadas.

Em geral, essas espécies picam em autodefesa ou para proteger sua colmeia ou ninho. A remoção imediata do ferrão pode reduzir a infusão de veneno. Alguns minutos depois, já não fará diferença em termos de evitar a infusão do veneno. Depois, deve ser removido através de raspagem (não usar pinça), pois pode ser sítio de infecção ou reação de corpo estranho.

A reação local em geral é leve e transitória com eritema, dor e edema de 1-5 cm que se inicia em minutos e melhora após algumas horas. Um em cada dez pacientes desenvolve reação desproporcional eritematosa e edematosa (tipicamente de 10 cm de diâmetro) que aumenta gradualmente em um a dois dias. A resolução ocorre em cinco a dez

TABELA 4 Número de ampolas de soro antiaracnídico de acordo com a gravidade do paciente

Classificação	Manifestação	Soro
Phoneutria		
Leve	Dor local	–
Moderado	Acima + sudorese/vômitos, agitação, HAS	2-4 ampolas
Grave	Acima + sudorese profusa, vômitos intensos, priapismo, convulsões, coma, insuficiência cardíaca, bradicardia, choque e edema pulmonar agudo	5-10 ampolas
Loxosceles		
Leve	Sinais/sintomas locais incaracterísticos/sugestivo. Sem alterações laboratoriais	–
Moderado	Lesão com *rash* ou < 3 cm. Sem alterações laboratoriais	5 ampolas
Grave	Lesão > 3 cm, evidência de hemólise	5 ampolas (forma cutânea) 10 ampolas (forma cutaneovisceral)
Latrodectus		
Leve	Dor local, edema local discreto	–
Moderado	Dor nos membros inferiores. Parestesia em membros. Tremores e contraturas	1 ampola
Grave	Sudorese generalizada. Ansiedade/agitação. Mialgia. Dificuldade de deambulação. Cefaleia e tontura. Hipertermia. Taquicardia/bradicardia. Hipertensão arterial. Taquipneia/dispneia. Náuseas e vômitos. Priapismo. Retenção urinária. Fáscies latrodectísmica (contratura facial e trismo dos masseteres)	1 a 2 ampolas

HAS: hipertensão arterial sistêmica.

dias. Compressas frias podem ajudar. Se for em extremidade, esta deve ser mantida elevada. Prednisona 40-60 mg em dose única ou tratamento curto de 2 a 5 dias pode ajudar. O prurido pode responder a anti-histamínicos. Se após 48 horas o quadro continuar piorando, sugere infecção secundária.

Em caso de acidente maciço (30-50 picadas em crianças e 300 picadas no adulto), a composição do veneno passa a ter importância. Inclui fosfolipases A2 e melitina, que representam 75% dos constituintes do veneno. Outras frações são responsáveis por ações bloqueadoras neuromusculares e que podem provocar paralisia respiratória e hemólise, principalmente a apamina. O veneno contém também um cardiopeptídeo com ação semelhante à de drogas beta-adrenérgicas com propriedades antiarrítmicas. Possui também um peptídeo degranulador de mastócitos responsável pela liberação de histamina e serotonina.

O veneno provoca hemólise intravascular, insuficiência renal aguda, oligúria/anúria, torpor, coma, distúrbios hidroeletrolíticos e acidobásicos graves. Reações tardias, como encefalite, artralgias e febre semelhante à doença do soro ocorrem, mas são raras. Creatinofosfoquinase (CPK), desidrogenase láctica (LDH), aldolase e transaminases aumentadas sugerem envenenamento grave. Exame de urina de rotina pode mostrar sinais de comprometimento renal.

O tratamento é de suporte, incluindo proteção de via aérea e respiração – até intubação orotraqueal se necessário. Pode haver benefício com o uso de corticoide e anti-histamínicos. A insuficiência renal pode evoluir para diálise.

O soro antiapílico está em estudo fase I/II (estudo APIS) na CEVAP/UNESP. O protocolo do estudo especifica duas ampolas de soro para 5 a 200 picadas; seis ampolas de veneno para 201-600 picadas; e 10 ampolas para mais de 600 picadas.

O tratamento adjuvante recomendado é hidratação e inotrópicos para manter pressão acima de 90 × 60 mmHg. Monitorar CPK para rabdomiólise (níveis de CPK acima de 5.000 U/L). Atentar para função renal; oligúria e anúria são indicações de diálise. Corrigir distúrbios hidroeletrolíticos.

Os sintomas podem ser combatidos com anti-histamínico e corticoide. Adrenalina subcutânea

deve ser usada para tratamento de anafilaxia. Atentar para controle da dor e evolução para broncoespasmo. Usar permanganato de potássio 1:40.000 para antissepsia da pele.

Acidente por lagartas (*Lonomia*)

A penetração de cerdas de lagartas (lepidópteros) na pele inocula toxinas, provocando o envenenamento pelo gênero *Lonomia*. Têm importância médica os acidentes causados por insetos pertencentes à ordem *Lepidoptera*, na sua forma larvária. Nomes populares incluem taturana, oruga, ruga, lagarta-de-fogo, e apresentam grande variedade morfológica.

A família *Megalopygidae* (megalopigídeos) possui cerdas pontiagudas, curtas e que contêm as glândulas de veneno, no meio de outras cerdas longas, coloridas e inofensivas. A família *Saturniidae* (saturnídeos) tem "espinhos" ramificados e pontiagudos de aspecto arbóreo, mimetizando as plantas que habitam. O gênero *Lonomia* é um saturnídeo, cujo veneno tem efeito hemorrágico.

As larvas têm hábitos noturnos e estão em todo o país. Os megalopigídeos são solitários, ao contrário dos saturnídeos. O veneno é composto por fosfolipases A2, achelase, lonomina e serina-proteases. O veneno causa dor, edema, uma coagulopatia consumptiva consumindo fibrinogênio e hemólise intravascular.

Localmente haverá dor em queimação, irradiação, eritema, edema e adenomegalia dolorosa. Raramente pode haver bolhas e necrose cutânea. Os sintomas regridem em 24 horas. Sistemicamente pode haver queixas inespecíficas como cefaleia, mal-estar, náuseas e dor abdominal, além de sangramentos como gengivorragia, equimoses, epistaxe, hematúria, hematêmese e hemoptise. Acidentes graves evoluem com insuficiência renal aguda e hemorragia intracraniana.

Metade dos pacientes expostos ao veneno de *Lonomia* apresenta distúrbio na coagulação sanguínea, com ou sem hemorragia. O tempo de coagulação pode estar alterado e deve reverter conforme soroterapia. A reversão de alterações de exames de coagulação ocorre após 24 horas da administração do antiveneno específico. Normalmente, não há alteração na contagem de plaquetas. Rebaixamento de nível de consciência deve ser investigado com imagem de crânio (suspeita de sangramento).

O tratamento é sintomático com compressas frias. Lidocaína a 2% próximo à lesão pode ajudar.

Em acidentes moderados com alterações de coagulograma (sangramento no máximo de pele ou mucosa) ou graves com manifestações hemorrágicas em vísceras ou complicações com risco de morte, o paciente deve ficar em repouso e deve receber o soro específico. Acidentes moderados têm indicação de 5 ampolas de soro antilonômico e acidentes graves têm indicação de 10 ampolas.

TRATAMENTO DE REAÇÕES AO SORO HETERÓLOGO

O tratamento de reações ao próprio soro heterólogo depende da intensidade dos sintomas. Reações leves como náuseas e vômitos resolvem-se com a interrupção temporária da infusão do soro e reinício em ritmo mais lento.

Caso o paciente apresente hipotensão ou broncoespasmo, deve-se interromper a infusão do soro. O paciente deve receber 0,3 mg SC de adrenalina (0,01 mg/kg em crianças, máximo de 0,3 mg). Além disso, infusão rápida de volume e avaliação de via aérea e respiração. Em casos refratários, começar infusão de adrenalina 5-10 μg/kg e titular conforme resposta.

A doença do soro pode ocorrer 5 a 14 dias após a infusão do soro. Caracteriza-se por febre, linfadenopatia, erupções cutâneas e artralgias. Casos leves necessitam apenas de anti-histamínicos e anti-inflamatório não esteroidal. Em casos graves, o tratamento recomendado é prednisona, iniciando com 60 mg e diminuindo aos poucos durante duas semanas.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Ahmed SM, Ahmed M, Nadeem A, Mahajan J, Choudhary A, Pal J. Emergency treatment of a snake bite: Pearls from literature. J Emerg Trauma Shock. 2008;1(2):97-105.
2. Andrade JG, Pinto RNL, Andrade ALSS, Martelli CMT, Zicker F. Estudo bacteriológico de abscessos causados por picada de serpentes do genero bothrops. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo. 1989;31(6):363-7.
3. Avau B, Borra V, Vandekerckhove P, De Buck E. The treatment of snake bites in a first aid setting: a systematic review. PLoS Negl Trop Dis. 2016;10(10):e0005079.
4. Barbosa AN, Boyer L, Chippaux JP, Medolago NB, Caramori CA, Paixao AG, et al. A clinical trial protocol to treat massive Africanized honeybee (Apis mellifera) attack with a new apilic antivenom. J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis. 2017;23:14.
5. Bresolin NL, Carvalho LC, Goes EC, Fernandes R, Barotto AM. Acute renal failure following massive attack by Africanized bee stings. Pediatr Nephrol. 2002;17(8):625-7.

6. Carrijo-Carvalho LC, Chudzinski-Tavassi AM. The venom of the Lonomia caterpillar: an overview. Toxicon. 2007;49(6):741-57.
7. Clissa PB. Otimização da atenuação da toxicidade do veneno crotálico irradiado e estudo de suas propriedades imonológicas. São Paulo: Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Universidade de São Paulo; 1997.
8. Cologna CT, Marcussi S, Giglio JR, Soares AM, Arantes EC. Tityus serrulatus scorpion venom and toxins: an overview. Protein & Peptide Letters. 2009;16:920-32.
9. Cunha EM, Martins OA. Principais compostos químicos presente nos venenos de cobras dos gêneros Bothrops e Crotalus – Uma revisão. Revista Eletrônica de Educação e Ciência. 2012;2(2):21-6.
10. de Silva HA, Pathmeswaran A, Ranasinha CD, Jayamanne S, Samarakoon SB, Hittharage A, et al. Low-dose adrenaline, promethazine, and hydrocortisone in the prevention of acute adverse reactions to antivenom following snakebite: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. PLoS Med. 2011;8(5):e1000435.
11. de Silva HA, Ryan NM, de Silva HJ. Adverse reactions to snake antivenom, and their prevention and treatment. Br J Clin Pharmacol. 2016;81(3):446-52.
12. Dobrachinski L. Avaliação da potencial atividade citotóxica da peçonha de Caudisona durissa terrificus em células mononucleares do sangue periférico humano. Goiânia: Pontifícia Universidade Católica de Goiás; 2012.
13. Fan HW, Marcopito LF, Cardoso JL, Franca FO, Malaque CM, Ferrari RA, et al. Sequential randomised and double blind trial of promethazine prophylaxis against early anaphylactic reactions to antivenom for bothrops snake bites. BMJ. 1999;318(7196):1451-2.
14. Isbister GK, Fan HW. Spider bite. Lancet. 2011;378(9808):2039-47.
15. Jorge MT, Sano-Martins IS, Tomy SC, Castro SC, Ferrari RA, Ribeiro LA, et al. Snakebite by the bushmaster (Lachesis muta) in Brazil: case report and review of the literature. Toxicon. 1997;35(4):545-54.
16. Luciano PM, Silva GEB, Azevedo-Marques MM. Acidente botrópico fatal. Medicina (Ribeirão Preto). 2009;42(1):61-5.
17. Michael GC, Thacher TD, Shehu MI. The effect of pre-hospital care for venomous snake bite on outcome in Nigeria. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2011;105(2):95-101.
18. Ministério da Saúde. Acidentes por animais peçonhentes – notificações registradas no sistema de informação de agravos de notificação (SINAN) – Brasil. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/animaisbr.def.
19. Morais-Zani K, Serino-Silva C, Galizio NDC, Tasima LJ, Pagotto JF, Rocha M, et al. Does the administration of pilocarpine prior to venom milking influence the composition of Micrurus corallinus venom? J Proteomics. 2018;174:17-27.
20. Nuchprayoon I, Gamer P. Interventions for preventing reactions to snake antivenom (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews. 1999(4):1-11.
21. Pinho FMO, Pereira ID. Ofidismo. Revista da Associação Médica Brasileira. 2001;47(1):24-9.
22. Sagarad SV, Thakur BS, Reddy SS, Balasubramanya K, Joshi RM, Kerure SB. Elevated cardiac troponin (cTnI) levels correlate with the clinical and echocardiographic evidences of severe myocarditis in scorpion sting envenomation. J Clin Diagn Res. 2012;6(8):1369-71.
23. Sanz L, Escolano J, Ferretti M, Biscoglio MJ, Rivera E, Crescenti EJ, et al. Snake venomics of the South and Central American Bushmasters. Comparison of the toxin composition of Lachesis muta gathered from proteomic versus transcriptomic analysis. J Proteomics. 2008;71(1):46-60.
24. Sousa LF, Nicolau CA, Peixoto PS, Bernardoni JL, Oliveira SS, Portes-Junior JA, et al. Comparison of phylogeny, venom composition and neutralization by antivenom in diverse species of bothrops complex. PLoS Negl Trop Dis. 2013;7(9):e2442.
25. Swanson DL, Vetter RS, White J. Clinical manifestations and diagnosis of widow spider bites. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc.; 2018.
26. Vetter RS, D.L. S. Bites of recluse spiders. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc.; 2014.

114

Síndrome de abstinência alcoólica

Rodrigo Antonio Brandão Neto

Pontos importantes

- A síndrome de abstinência alcoólica é o conjunto de sinais e sintomas específicos causados pela suspensão abrupta do consumo de álcool em pacientes usuários crônicos.
- Com o uso crônico do álcool, ocorrem alterações no número e na função dos receptores como uma resposta compensatória aos efeitos depressivos do álcool. A interrupção abrupta ou diminuição significativa do uso de álcool desencadeia a síndrome de hiperexcitabilidade, que caracteriza a síndrome de abstinência alcoólica.
- Para o diagnóstico da síndrome são necessários história de interrupção da ingestão de álcool e pelo menos mais dois sintomas, incluindo hiperatividade autonômica (taquicardia, sudorese, hipertensão), tremores de mão, insônia, náuseas e vômitos, alucinações visuais, táteis ou auditivas, ansiedade, agitação, crises convulsivas (tônico-clônicas generalizadas).
- *Delirium tremens* é sua manifestação mais grave; ocorre 48 a 96 horas após a última ingestão de álcool e dura, na maioria dos casos, até 3 dias, podendo, em alguns casos, persistir por até 14 dias.
- Deve-se avaliar se existem outras condições associadas, incluindo a encefalopatia de Wernicke-Korsakoff.
- O esteio do tratamento são os benzodiazepínicos. Em pacientes com abstinência leve a moderada, um benzodiazepínico pode ser prescrito por poucos dias; o diazepam, por exemplo, 5 a 10 mg via oral a cada 6/6 ou 8/8 horas, com ajustes após as primeiras doses. As doses são rapidamente diminuídas (5 mg ao dia) nos próximos dias até descontinuação.
- Em paciente com abstinência grave, com mais de 20 pontos na classificação CIAW, a via de escolha para o benzodiazepínico é parenteral. Diazepam pode ser iniciado na dose de 5 a 10 mg IV lentamente e, dependendo da resposta, pode-se repetir várias vezes, a cada 15/15 minutos ou 30/30. O objetivo é deixar o paciente calmo, evitando deixá-lo rebaixado (aumenta o risco de complicações e aspiração). Outra opção é o lorazepam em dose de 2-4 mg IV repetido a cada 15 a 20 minutos conforme a necessidade. O lorazepam pode alternativamente ser utilizado via IM; o mesmo não é possível com o diazepam.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

O consumo de bebidas alcoólicas faz parte da maioria das culturas do mundo. No entanto, dependendo de vários fatores, como predisposição genética, experiências ambientais provocativas, contexto social, história farmacológica e outros, o consumo de álcool pode se tornar compulsivo e um comportamento aditivo pode evoluir.

Existem várias maneiras de se definir esse comportamento aditivo ao álcool. Uma das principais é a proposta pelo DSM-V (Manual Diagnóstico Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª edição), em que os transtornos relacionados ao consumo de álcool são definidos como sendo a repetição de problemas decorrentes do uso do álcool que levam a prejuízos e/ou sofrimento clinicamente significativo, cuja gravidade varia de acordo com o número de sintomas apresentados na Tabela 1.

Transtornos relacionados ao uso de álcool são uma condição comum que afeta de 8 a 15 milhões de pessoas nos Estados Unidos com cerca de 500.000 episódios anuais de abstinência alcoólica e cerca de 79.000 mortes anuais relacionadas ao álcool. Os custos anuais relacionados a complicações geradas pelo álcool chega a 225 bilhões de dólares. Estudos demonstram que o álcool é responsável por cerca

TABELA 1 Critérios para diagnóstico de transtornos relacionados ao uso de álcool (DSM-5)

Um padrão problemático de uso de álcool, levando a comprometimento ou sofrimento clinicamente significativos, manifestado por pelo menos dois dos seguintes critérios, ocorrendo durante um período de 12 meses:
1. Álcool é frequentemente consumido em maiores quantidades ou por um período mais longo do que o pretendido.
2. Existe um desejo persistente ou esforços malsucedidos no sentido de reduzir ou controlar o uso de álcool.
3. Muito tempo é gasto em atividades necessárias para a obtenção de álcool, na utilização de álcool ou na recuperação de seus efeitos.
4. Fissura ou um forte desejo ou necessidade de usar álcool.
5. Uso recorrente de álcool, resultando no fracasso em desempenhar papéis importantes no trabalho, na escola ou em casa.
6. Uso continuado de álcool, apesar de problemas sociais ou interpessoais persistentes ou recorrentes causados ou exacerbados por seus efeitos.
7. Importantes atividades sociais, profissionais ou recreacionais são abandonadas ou reduzidas em virtude do uso de álcool.
8. Uso recorrente de álcool em situações nas quais isso representa perigo para a integridade física.
9. O uso de álcool é mantido apesar da consciência de ter um problema físico ou psicológico persistente ou recorrente que tende a ser causado ou exacerbado pelo álcool.
10. Tolerância, definida por qualquer um dos seguintes aspectos: A. Necessidade de quantidades progressivamente maiores de álcool para alcançar a intoxicação ou o efeito desejado. B. Efeito acentuadamente menor com o uso continuado da mesma quantidade de álcool.
Leve: presença de 2 ou 3 sintomas. Moderada: presença de 4 ou 5 sintomas. Grave: presença de 6 ou mais sintomas.

de 3,8% das mortes no mundo, com esses números se aproximando de 6% no Brasil, com o álcool representando cerca de 48% das mortes por cirrose. Segundo dados da OMS, 5,5% dos brasileiros (intervalo de confiança: 3,8-7,3) apresentam problemas relacionados ao álcool, sendo essa taxa de 8% entre os homens (IC: 5,1-10,9) e 3,1% entre as mulheres (IC: 1,3-5.0).

Outras estimativas concluem que o álcool é responsável por:

- 50 a 85% dos homicídios.
- 60% das agressões sexuais.
- 57% das agressões familiares.
- 64% dos incêndios e queimaduras.
- 30 a 50% das mortes no trânsito.
- 39% das ocorrências policiais.
- 20 a 30% dos suicídios bem-sucedidos.

A síndrome de abstinência alcoólica (SAA) é o conjunto de manifestações causadas pela suspensão abrupta do consumo de álcool em pacientes com uso crônico dele, levando a um conjunto de sinais e sintomas específicos.

Descrições de síndromes de abstinência alcoólica existem desde Hipócrates, que descreveu usuários crônicos de álcool apresentando síndrome caracterizada por ansiedade, rigidez e tremores. William Osler, em 1895, descreveu claramente a relação entre a abstinência de álcool em etilistas crônicos e o desenvolvimento do *delirium tremens*. Em 1935 foi criada a Associação de Alcoólatras Anônimos (AAA) e em 1956 a American Medical Association finalmente se posicionou, considerando o alcoolismo como doença.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da SAA é complexa e não totalmente conhecida, embora saibamos que ocorre provavelmente por um desequilíbrio da liberação e atividade de neurotransmissores e seus receptores.

A ingestão aguda de álcool leva inicialmente a uma liberação de opioides endógenos, causando euforia e reforço para o uso contínuo, seguidos por uma ativação dos receptores inibitórios GABA tipo A (que causam efeitos sedativos e ansiolíticos, alteração da coordenação) e inibição dos receptores excitatórios glutamato tipo NMDA (N-metil D-aspartato) (causando sedação, intoxicação e distúrbios cognitivos). Com o uso crônico do álcool, ocorrem alterações no número e na função dos receptores, como uma resposta compensatória aos efeitos depressores do álcool. Assim, há uma diminuição ("*down-regulation*") dos receptores GABA tipo A e um aumento ("*up-regulation*") dos receptores glutamato tipo NMDA.

A retirada abrupta da ingestão de álcool nesses indivíduos que apresentam essa adaptação crônica provoca um estado de desequilíbrio entre receptores excitatórios e inibitórios, o que leva ao estado de hiperexcitabilidade característico da SAA.

Assim, a origem dos sintomas e sinais presentes nos indivíduos com SAA pode ser traçada aos elevados níveis de liberação de neurotransmissores

excitatórios, noradrenalina e dopamina (como evidenciado pelo aumento de catecolaminas detectado nesses pacientes), bem como à hiperatividade de receptores NMDA, identificada como responsável pela liberação aumentada de noradrenalina em cérebros de ratos em modelos experimentais de SAA. Portanto, os principais sintomas são aqueles relacionados à hiperestimulação adrenérgica, como taquicardia, hipertensão, náuseas e vômitos, midríase, tremores pela facilitação da neurotransmissão muscular e febre.

Outro efeito da retirada do álcool é o aumento do hormônio hipotalâmico liberador de cortisol (CRF) com aumento secundário de cortisol e outros hormônios adrenais.

Não está bem definido por que alguns pacientes apresentam sintomas muito mais pronunciados que outros, mas predisposição genética parece desempenhar algum papel. Além disso, o uso sustentado de álcool apresenta maior risco que o uso por curtos períodos. Sintomas de SAA não ocorrem na maior parte da população que bebe álcool ocasionalmente, pois parece ser necessária a manutenção sustentada de níveis séricos de álcool aumentados para ocorrer a abstinência com a suspensão abrupta do consumo.

É necessário atentar para o fato de que os pacientes que entram em SAA com frequência apresentam outras condições associadas, responsáveis pela interrupção do seu consumo habitual de álcool. Essas condições podem incluir trauma craniano, quadros infecciosos, gastrointestinais ou cardiovasculares, entre outras. Além disso, o uso abusivo de álcool pode estar associado a outras complicações, como hepatite alcoólica, pancreatite aguda e encefalopatia de Wernicke-Korsakoff.

ACHADOS CLÍNICOS

O principal achado de história é o da cessação ou redução do consumo de álcool. Os sintomas costumam se iniciar algumas horas após a interrupção do consumo de álcool, mas isso depende muito do padrão de consumo prévio. Os estudos de Osler há mais de 100 anos já haviam observado que o uso intermitente de álcool, mesmo quando eventualmente em grandes quantidades, não predispõe ao desenvolvimento da SAA, sendo necessário seu uso continuado.

O diagnóstico da SAA exige uma história de interrupção do uso de álcool e pelo menos dois dos seguintes sintomas:

- Hiperatividade autonômica (evidenciada por taquicardia com frequência cardíaca [FC] > 100 bpm ou sudorese; hipertensão pode ocorrer, mas não é critério isoladamente).
- Tremores de mão.
- Insônia.
- Náuseas e vômitos.
- Alucinações visuais, táteis ou auditivas.
- Ansiedade.
- Agitação.
- Crises convulsivas (tônico-clônicas generalizadas).

É necessário para o diagnóstico ainda que esses sintomas causem prejuízo funcional, social ou em relação à sua capacidade laboral e que não sejam justificados por outra condição médica.

O aparecimento dos sintomas ocorre usualmente após 6 a 24 horas da última ingesta de álcool. É preciso lembrar que o uso de benzodiazepínicos pode retardar o aparecimento da síndrome e que em alguns bebedores pesados a simples diminuição da ingesta é o suficiente para desencadear sintomas de abstinência. Na maioria dos casos o curso é benigno, com resolução dos sintomas em 2 a 3 dias.

Outros sintomas considerados menores em pacientes com SAA incluem tremores, ansiedade, cefaleia, anorexia e palpitações. Podem ainda ocorrer sintomas gastrointestinais como náuseas e vômitos, anorexia e dispepsia que ocorrem por retardo do esvaziamento gástrico associado a aumento da atividade autonômica, além de aumento de temperatura.

As convulsões associadas à SAA ocorrem de 12 a 48 horas após a última ingesta alcoólica, mas podem ocorrer mesmo 2 horas após ingestão alcoólica. Ocorrem na forma de crises tônico-clônicas generalizadas em geral como crise única, embora possam ocorrer até seis crises convulsivas, principalmente em pacientes que não recebem benzodiazepínicos no início do tratamento. Os estudos são controversos quanto à incidência de convulsões na SAA. Algumas séries referem 5% dos pacientes evoluindo com convulsão, outras mostram número entre 15 e 33%. O estado de mal epiléptico em pacientes com SAA é extremamente raro.

A alucinose alcoólica é outra manifestação importante e não deve ser considerada como sinônimo de *delirium tremens*. Usualmente ocorre de 12 a 48 horas após a última ingestão de álcool, e não costuma ser associada com a alteração de sensório importante característica de pacientes com *delirium tremens*.

Usualmente são alucinações visuais, mas podem ocorrer também alucinações auditivas e táteis, ocorrendo em até 25% dos pacientes com SAA.

O *delirium tremens* é a manifestação mais grave da SAA, que pode ocorrer dentro de 48 a 96 horas após a última ingesta de álcool e dura na maioria dos casos 3 dias, mas pode persistir por até 14 dias. Suas manifestações incluem:

- Desorientação e confusão mental importantes.
- Extrema agitação, com necessidade na maioria dos casos de restrição mecânica.
- Tremores grosseiros.
- Instabilidade autonômica, com taquicardia importante, aumento de pressão arterial (PA) e alterações hidroeletrolíticas.
- Ideação paranoide.
- Acentuada resposta estímulos externos.
- Alucinações usualmente visuais, mas podem ocorrer outros tipos de alucinações, incluindo até mesmo auditivas.

Alguns fatores influenciam o aparecimento da SAA; esses fatores são apresentados na Tabela 2. Os principais achados da síndrome de abstinência alcoólica e sua relação temporal são demonstrados na Tabela 3.

EXAMES COMPLEMENTARES

O diagnóstico da síndrome é clínico e exige a exclusão de diagnósticos, como infecções, exemplo da meningite, e crise tireotóxica, entre outras condições. Os exames necessários incluem:

- Hemograma.
- Glicemia.
- Ureia, creatinina, sódio, potássio, magnésio, cálcio.

TABELA 2 Fatores de risco para desenvolvimento da síndrome de abstinência alcoólica

▪ Uso sustentado de álcool
▪ História prévia de *delirium tremens* ou de internação prévia por síndrome de abstinência
▪ Idade maior que 30 anos
▪ Presença de doença precipitante
▪ Alcoolemia elevada (raramente disponível no Brasil)
▪ Tempo de última dose de álcool maior que 2 dias
▪ Escore CIW-A > 15 na admissão
▪ Uso prévio de benzodiazepínico
▪ Sexo masculino

TABELA 3 Manifestações da síndrome de abstinência alcoólica

Síndrome	Achados	Tempo de aparecimento
Sintomas menores	Tremores, ansiedade, cefaleia, anorexia, palpitações	6-36 horas
Crises convulsivas	CTCG em geral únicas ou até 6 episódios	6-48 horas
Alucinose	Visuais ou auditivas, mas senso de orientação preservado	12-48 horas
Delirium tremens	*Delirium*, agitação, taquicardia, febre, diaforese, crise hipertensiva	48-96 horas

CTCG: crises tônico-clônicas generalizadas.

- Enzimas hepáticas.
- Tempo de protrombina.
- Amilase e lipase.
- Eletrocardiograma.
- Radiografia de tórax.
- Urina tipo 1.
- Dosagem da concentração sérica de álcool (pouco disponível e raramente necessária).
- Gasometria arterial (em casos moderados a graves).
- Creatinofosfoquinase (CPK) (em casos moderados a graves).
- Tomografia computadorizada de crânio.
- Culturas (conforme indicação clínica se suspeita de infecção associada).

A tomografia é indicada apenas em pacientes confusos, com convulsões parciais ou convulsões generalizadas reentrantes, história de trauma cranioencefálico (TCE), déficit neurológico focal no exame físico ou primeiro episódio convulsivo. Outros exames complementares, como coleta de líquido cefalorraquidiano, têm indicação conforme a apresentação clínica.

AVALIAÇÃO

A monitorização próxima e repetida desses pacientes é necessária e o uso de escalas objetivas pode auxiliar o tratamento. Uma das mais utilizadas é a CIWA-Ar (*Revised Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol scale*), desenvolvida para avaliar e monitorar a terapêutica dirigida por sintomas nesses pacientes; essa escala e sua pontuação são descritas na Tabela 4.

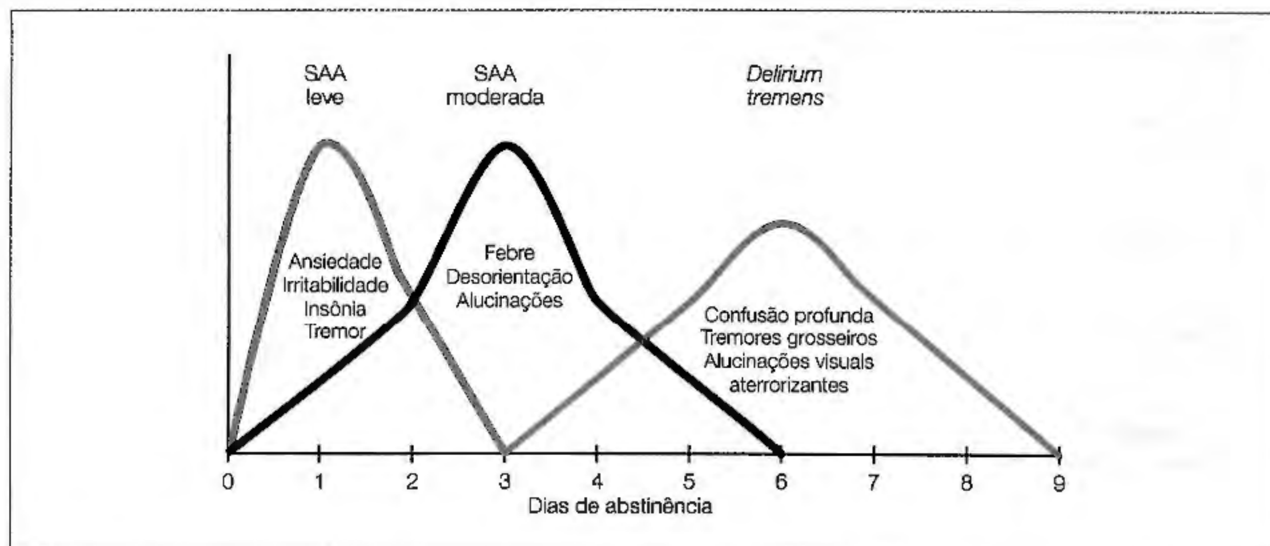


FIGURA 1 Relação temporal e manifestações da síndrome de abstinência alcóolica.

TABELA 4 Escala CIWA-Ar

Náuseas e vômitos	Distúrbios táteis
0 sem náuseas, sem vômitos 1 náuseas leves sem vômitos 2 3 4 náuseas intermitentes com esforço seco de vômitos 5 6 7 náuseas constantes, esforço seco de vômito e vômitos frequentes	0 nenhum 1 prurido, agulhadas, dormência ou queimação muito leves 2 prurido, agulhadas, dormência leves 3 prurido, agulhadas, dormência moderados 4 alucinações moderadamente graves 5 alucinações graves 6 alucinações muito graves 7 alucinações contínuas
Tremor	**Distúrbios auditivos**
0 sem tremor 1 não visível, mas pode ser sentido com ponta dos dedos 2 3 4 moderado com os braços estendidos 5 6 7 grave mesmo com os braços não estendidos	0 ausentes 1 muito pouco assustadores 2 pouco assustadores 3 moderadamente assustadores 4 alucinações moderadamente graves 5 alucinações graves 6 alucinações muito graves 7 alucinações contínuas
Sudorese	**Distúrbios visuais**
0 sem sudorese visível 1 sudorese muito leve, mãos úmidas 2 3 4 gotas de suor visíveis na fronte 5 6 7 sudorese intensa	0 nenhum 1 sensibilidade muito leve 2 sensibilidade leve 3 sensibilidade moderada 4 alucinações moderadamente graves 5 alucinações graves 6 alucinações muito graves 7 alucinações contínuas
Ansiedade	**Cefaleia ou cabeça pesada**
0 sem ansiedade 1 ansiedade leve 2 3 4 moderadamente ansioso 5 6 7 equivalente a estados agudos de pânico	0 ausente 1 muito leve 2 leve 3 moderada 4 moderadamente grave 5 grave 6 muito grave 7 extremamente grave

(continua)

TABELA 4 Escala CIWA-Ar *(continuação)*

Agitação	Orientação
0 atividade normal 1 algo mais que atividade normal 2 3 4 moderadamente impaciente e incomodado 5 6 7 agitação e inquietude extremas	0 orientado e pode realizar somas seriadas 1 não pode realizar somas seriadas ou incerteza sobre a data 2 desorientado para data por não mais de dois dias 3 desorientado para data por mais de dois dias 4 desorientado espacialmente e/ou para pessoas
Classificação: ▪ Leve: < 15 pontos. ▪ Moderada: 16-20 pontos. ▪ Grave: > 20 pontos.	

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial inclui outros quadros que podem cursar com agitação psicomotora e alteração do estado mental. Nesse caso, quadros de *delirium* e seus potenciais fatores precipitantes como infecções e alterações metabólicas são diagnósticos diferenciais obrigatórios.

Hipoglicemia é sempre um diagnóstico obrigatório a se excluir com a glicemia capilar em todos os pacientes com quadros de alteração do nível de consciência.

Os pacientes podem apresentar quadro de alucinações, de modo que quadros psiquiátricos devem ser descartados, assim como abstinência por outros tipos de substâncias como benzodiazepínicos e opioides.

A primeira manifestação da SAA pode ser na forma de convulsões; desse modo, outras potenciais etiologias entram necessariamente no diagnóstico diferencial.

A encefalopatia de Wernicke-Korsakoff pode ser uma condição associada, mas também tem de ser considerada como diagnóstico diferencial em todos os pacientes com alteração do estado mental e história de uso abusivo de álcool. A encefalopatia de Wernicke é associada a deficiência de tiamina, sendo caracterizada por confusão mental, ataxia e oftalmoplegia – uma de suas principais causas é o alcoolismo crônico. A tiamina é uma enzima envolvida em múltiplas fases do metabolismo energético e suas necessidades são maiores em momento de maior demanda como após infusão de glicose; por esse motivo, pode precipitar-se a encefalopatia de Wernicke em pacientes com história importante de etilismo. Critérios clínicos para seu diagnóstico foram propostos, sendo os de Caine recomendados para o diagnóstico. Esses critérios estão resumidos na Tabela 5; a presença de dois critérios é suficiente para o diagnóstico.

Além da tríade clássica, outros sintomas da encefalopatia de Wernicke-Korsakoff incluem disfunção vestibular e neuropatia periférica.

TRATAMENTO

Os pacientes idealmente devem ser alocados em local tranquilo e com pouco barulho. Orientação constante pela equipe ajuda o paciente a melhorar mais rapidamente, sendo restrição mecânica necessária na maioria dos pacientes com *delirium tremens*, mas deve ser evitada quando possível.

Deve-se sempre lembrar que esses pacientes com frequência apresentam desidratação e distúrbios hidroeletrolíticos associados devido à agitação e descarga adrenérgica; assim, a maioria dos pacientes precisa de hidratação vigorosa. A reposição é realizada com salina fisiológica e uma reposição de 1 a 2 litros ao dia é realizada rotineiramente, podendo a necessidade de reposição chegar até 5 litros ao dia.

Em pacientes com suspeita de encefalopatia de Wernicke-Korsakoff deve ser realizada profilaxia com tiamina. A dose de tiamina recomendada é de 100-200 mg IM 1 a 2 vezes ao dia; apesar de a tiamina oral não ser recomendada para tratamento

TABELA 5 Critérios de Caine para encefalopatia de Wernicke

▪ Déficit nutricional
▪ Alterações cerebelares
▪ Alterações oculomotoras
▪ Alterações de estado mental ou memória

Obs.: necessários 2 critérios para diagnóstico.

da síndrome de Wernicke, para profilaxia em dose de 100 a 300 mg oral ao dia, pode ser utilizada.

A reposição de magnésio é coutroversa. Sabe-se que a hipomagnesemia é frequente em etilistas. Seu uso na abstinência alcoólica não teve benefício em um estudo, porém caso seus níveis estejam baixos, a reposição de 1 a 2 g diluídos em 100 mL de salina fisiológica é recomendada. Alguns autores recomendam ainda a reposição de ácido fólico.

O esteio do tratamento são os benzodiazepínicos. Em pacientes com abstinência leve a moderada pelo escore CIAW, um benzodiazepínico pode ser prescrito de horário por poucos dias; o diazepam, por exemplo, 5 a 10 mg via oral a cada 6/6 ou 8/8 horas, com ajustes após as primeiras doses de forma que o tratamento possa ser realizado ambulatorialmente. As doses são rapidamente diminuídas (5 mg ao dia) nos próximos dias até descontinuação da medicação.

Em paciente com abstinência grave, com mais de 20 pontos na classificação CIAW, a via de escolha para o benzodiazepínico é parenteral, com doses iniciais de diazepam de 5 a 10 mg IV lentamente. Dependendo da resposta, pode-se repetir várias vezes, a cada 15/15 minutos ou 30/30 minutos. O objetivo é deixar o paciente calmo, evitando deixá-lo rebaixado (aumenta o risco de complicações e aspiração). Outra opção é o lorazepam em dose de 2-4 mg IV repetido a cada 15 a 20 minutos conforme a necessidade. O lorazepam pode alternativamente ser utilizado via IM; o mesmo não é possível com o diazepam. Esquemas com doses fixas orais podem ser utilizados, mas estudos demonstraram que esquemas baseados em sintomas diminuem os sintomas mais rapidamente e utilizam doses muito menores de benzodiazepínicos para controle dos sintomas.

Alguns autores recomendam o uso de uma dose inicial maior de benzodizepínico como 20 mg de diazepam e repetir a cada 2 horas. Esse esquema diminuiria o risco de convulsões, que ocorrem precocemente na síndrome, mas estudos mostram que acaba usando doses maiores e necessita de duração maior de terapia, uma vez que os efeitos dos benzodiazepínicos podem durar horas, de modo que essa alternativa de tratamento não é recomendada.

Em pacientes com abstinência grave e capazes de ingerir por via oral, pode-se alternativamente iniciar com lorazepam (1 a 4 mg) ou diazepam (5 a 10 mg) de 1/1 hora e espaçamento progressivo das doses, de acordo com as reavaliações.

Em pacientes com *delirium tremens*, o uso de benzodiazepínicos da forma habitual pode não ser suficiente para sedar o paciente; pode ser necessário o uso de midazolam endovenoso contínuo, com dose inicial de 5 mg em *bolus* e depois 2 mg por hora com adequação da dose. É necessária nesses casos a monitorização respiratória intensiva.

Os neurolépticos, apesar de diminuírem o limiar convulsivo, podem ser usados em associação com os diazepínicos em pacientes extremamente agitados e com muitas alucinações, especialmente após as primeiras 24 a 48 horas da abstinência, quando diminuem as chances de convulsão. A olanzapina em dose inicial de 10 mg ou o haloperidol em doses de 5 mg IM são opções; e as fenotiazidas devem ser evitadas.

Em *delirium tremens* refratário ao tratamento com benzodiazepínicos, pode-se utilizar o fenobarbital ou principalmente o propofol. O propofol age abrindo os canais de sódio na ausência de GABA e pode antagonizar os efeitos de aminoácidos excitatórios. Esses pacientes precisam nesse caso ser entubados e colocados em ventilação mecânica.

Outras medidas para o tratamento

Outras medidas podem ser utilizadas para o tratamento da SAA. Os betabloqueadores podem reduzir algumas manifestações da abstinência do álcool, como taquicardia e tremores. Não há evidências de redução de convulsões e podem piorar *delirium* e não são recomendados de rotina.

Os anticonvulsivantes também não são uma opção rotineira para o tratamento da SAA. Essas medicações não são eficazes para profilaxia de crises convulsivas nesses pacientes; e a difenil-hidantoína, em particular, não deve ser utilizada em pacientes com SAA.

A Tabela 6 apresenta estas e outras opções para o tratamento da SAA.

INDICAÇÕES DE INTERNAÇÃO, TERAPIA INTENSIVA E SEGUIMENTO

Pacientes com SAA com escore CIWA > 20 pontos têm indicação de internação hospitalar, já os pacientes com pontuação entre 16 e 20 pontos têm a sua indicação de internação hospitalar individualizada.

Pacientes com manifestações associadas graves, em particular *delirium tremens*, têm indicação de internação em UTI.

Os pacientes com crise leve devem ser seguidos ambulatorialmente quando em desmame de ben-

TABELA 6 Outras medicações na síndrome de abstinência alcoólica

Medicação	Uso
Betabloqueadores	Podem reduzir manifestações da abstinência do álcool como taquicardia e tremores, mas pioram *delirium*. Usar apenas se hipertensão ou taquicardia refratários
Anticonvulsivantes	Não indicados para profilaxia de crises convulsivas. A carbamazepina é alternativa aos benzodiazepínicos: dose oral iniciar com 200-400 mg de 12 em 12 horas, podendo chegar a 1.200 a 1.600 mg ao dia
Clonidina	Reduz manifestações autonômicas, sem indicação de rotina
Etanol parenteral	Melhora sintomas, mas considerado pouco seguro
Barbitúricos	Em um estudo, houve eficácia similar à dos benzodiazepínicos, evitados por depressão respiratória
Baclofeno	Um estudo com benefício, não indicado rotineiramente

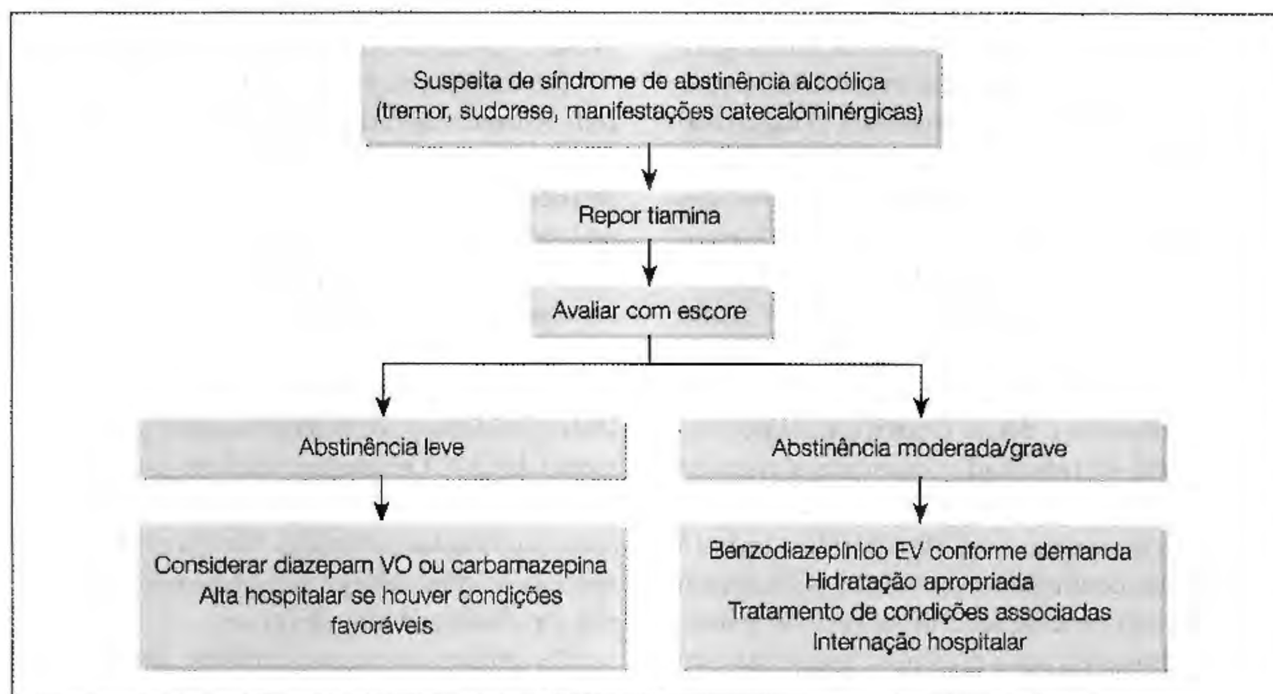


FIGURA 2

zodiazepínicos e a todos os pacientes deve ser oferecido encaminhamento para tratamento de abuso e dependência do álcool.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Carlson RW, Kumar NN, Wong-Mckinstry E, Ayyagari S, Puri N, Jackson FK, et al. Alcohol withdrawal syndrome. Crit Care Clin. 2012;28:549-85.
2. Friedman PD. Alcohol use in adults. N Engl J Med. 2013;368:365-73.
3. Hoffman RS, Weinhouse GL. Management of moderate and severe alcohol withdraw syndrome. In: Post TW (ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com. Acesso em: 13 maio 2018.
4. Jesse S, Brathen G, Ferrara M, Keindl M, Ben-Menachem E, Tanasescur R, et al. Alcohol withdraw syndrome: mechanisms, menifestations and management. Acta Neurol Scand. 2017;135(1):4-16.
5. Kosten TR, O'Connor PG. Management of drug and alcohol withdrawal. N Engl J Med. 2003;348(18):1786-95.
6. Laranejeira R, Nicastri S, Jeronimo C, Marques AC. Consenso sobre a síndrome de abstinência alcoólica. Rev Bras Psiquiatria. 2000;22(2):62-71.
7. Mayo-Smith MF, Beecher LH, Fischer TL, Gorelick DA, Guillaume JL, Hill A, et al. Management of alcohol withdrawal delirium. An evidence-based practice guideline. Arch Intern Med. 2004;164:1405.
8. Rehm J, Mathers C, Popova S, Tcavorncharoensap M, Teerawattananon Y, Patra J. Global burden of disease and injury and economic costs attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. Lancet. 2009;373(9682):2223-33.
9. Saitz R. Unhealthy alcohol use. N Engl J Med. 2005;352(6):596-607.

Seção XV

Emergências ginecológicas e obstétricas

115

Emergências ginecológicas

Edson Santos Ferreira Filho
Rodrigo Antonio Brandão Neto
Júlio César Garcia de Alencar

Pontos importantes

- As vulvovaginites são importantes causas de procura ao departamento de emergência. Apresentam etiologias infecciosas e causam sintomas como ardor, irritação, prurido, odor e secreção anormal.
- A vaginose bacteriana (VB) é a causa mais comum de secreção vaginal anormal na menacma; cursa com corrimento branco acinzentado contendo bolhas finas e odor característico. A candidíase cursa com secreção branco-amarelada, grumosa, abundante e com prurido vaginal intenso. Já a tricomoníase cursa com corrimento amarelado e pode estar associada a sintomas irritativos, subsequentes ao processo inflamatório exuberante, como prurido, ardor e disúria.
- A doença inflamatória pélvica aguda (DIPA) é a infecção grave mais comum em mulheres sexualmente ativas com idade entre 16 e 25 anos. A maior causa de morte é a ruptura do abscesso tubo-ovariano. A *Neisseria gonorrhoeae* e a *Chlamydia trachomatis* são os organismos mais comumente identificados.
- Critérios para o diagnóstico de DIPA incluem três critérios maiores e um critério menor ou um critério elaborado. Maiores: dor à palpação anexial, dor à mobilização do colo uterino, dor pélvica/hipogástrica. Menores: febre, secreção genital purulenta, massa pélvica, leucocitose, elevação de proteína C-reativa (PCR) ou velocidade de hemossedimentação (VHS), documentação da infecção por *Chlamydia* ou *Neisseria*. Elaborados: evidência histológica de endometrite, exame de imagem mostrando abscesso tubo-ovariano, documentação laparoscópica (ou laparotômica) de MIPA.
- Os casos leves a moderados de DIPA podem ser tratados com antibióticos por via oral, com casos graves necessitando antibioticoterapia parenteral e, em ocasiões específicas, intervenção cirúrgica.
- O sangramento vaginal é uma queixa relativamente comum e, na maioria das vezes, é associado a um sangramento uterino anormal.
- Pacientes com sangramento vaginal hemodinamicamente instáveis necessitam ressuscitação imediata e correção de coagulopatias subjacentes.
- A agressão sexual é um crime de violência que, em algumas ocasiões, precisa ser avaliado no departamento de emergência, com identificação de lesões, coleta de exames necessários, indicação de profilaxias e anticoncepção de emergência. As pacientes devem ser notificadas e orientadas sobre a importância de registrar queixa em nível judicial, porém, não se deve vincular nenhuma etapa do atendimento à exigência de boletim de ocorrência.

VULVOVAGINITES

A maioria das descargas vaginais é fisiológica. No entanto, também podem ser causadas por uma ampla variedade de distúrbios, incluindo vaginites, cervicites e doença inflamatória pélvica. As vulvovaginites são causadas por um espectro de etiologias que causam sintomas vulvovaginais, incluindo ardor, irritação, prurido, odor e secreção anormal. As causas infecciosas mais comuns de corrimento em mulheres na menacma são a vaginose bacteriana (40% a 45%), a candidíase vulvovaginal (20% a 25%) e a tricomoníase (15% a 20%). Em aproximadamente 30% das mulheres com queixas vaginais, o transtorno permanece sem diagnóstico, mesmo com a realização de exames complementares.

A vulvovaginite infecciosa raramente necessita internação hospitalar, mas, em gestantes, pode apresentar complicações sérias como ruptura prematura de membranas, trabalho de parto prematuro e baixo peso do bebê ao nascimento. Além disso,

favorece a ascensão de outros microrganismos, facilitando a aquisição de outras infecções sexualmente transmissíveis (ISTs), como o HIV.

A tricomoníase também pode favorecer uma doença inflamatória pélvica aguda, sobretudo em pacientes imunologicamente comprometidos pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Seu principal impacto para a mulher, no entanto, é o corrimento com odor fétido, tipicamente descrito como de peixe podre. Além disso, tal como ocorre na vulvovaginite infecciosa, a vaginose bacteriana (VB) favorece a ascensão de outros microrganismos, facilitando a aquisição de outras ISTs, como o HIV.

Para pacientes nessas condições, deve-se obter uma história ginecológica e realizar um exame pélvico. A história deve incluir detalhes do corrimento vaginal e procurar sintomas associados como odor, irritação, prurido, ardor, sangramento, disúria e dispareunia. Deve-se ainda perguntar sobre relações sexuais e parceiros e observar, ao exame, a presença de edema ou eritema vulvar, de corrimento vaginal, de inflamação cervical e de sensibilidade à palpação abdominal e à mobilização cervical.

O exame das secreções e a avaliação do pH são ferramentas úteis para o diagnóstico diferencial. Sinais de inflamação vulvar e corrimento mínimo sugerem a possibilidade de causas mecânicas, causas químicas ou causas não infecciosas de vulvovaginite.

Vaginose bacteriana

A VB é a causa mais comum de corrimento vaginal patológico e é responsável por até 50% dos casos em mulheres agudamente sintomáticas. São fatores associados à VB:

- Intercurso vaginal após intercurso anal.
- Uso de duchas vaginais.
- Diagnósticos como: contato com irritantes ou alérgenos, corpo estranho vaginal, deficiência de estrogênio (vaginite atrófica) e alterações pós-irradiação.

Até 50% das mulheres que preenchem os critérios clínicos para esse diagnóstico são assintomáticas.

A VB é uma infecção polimicrobiana que ocorre quando lactobacilos produtores de peróxido de hidrogênio são substituídos por outras espécies, incluindo *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma*, *Mycoplasma* sp. e vários anaeróbios. Mulheres não sexualmente ativas são comumente menos afetadas.

A apresentação clínica mais comum é o corrimento vaginal acinzentado e o odor de peixe secundário à produção de substâncias como putrescina e cadaverina.

A análise do corrimento vaginal pode ajudar no diagnóstico, apresentando na microscopia as chamadas *clue cells*.

A presença de três dos quatro critérios de Amsel, descritos a seguir, caracteriza o diagnóstico:

1. Corrimento vaginal branco-acinzentado, com bolhas finas.
2. Presença de *clue cells* (células-guia ou células em alvo) em amostra de secreção vaginal.
3. Resultados positivos no teste de liberação de amina (teste de odor com uma gota de hidróxido de potássio [KOH] a 10%).
4. pH vaginal > 4,5.

Os regimes para tratamento são:

- Metronidazol 500 mg VO duas vezes ao dia por sete dias.
- Secnidazol ou tinidazol 2 g VO em dose única.
- Clindamicina 300 mg VO duas vezes por dia por sete dias.
- Clindamicina creme 2% ou gel VV por sete noites consecutivas.
- Metronidazol gel 0,75% VV por cinco noites consecutivas.

Os tratamentos oral e tópico apresentam eficácia similar. Tratar parceiros sexuais masculinos não é necessário e parceiras sexuais femininas devem ser tratadas apenas se apresentarem sintomas. Pacientes recebendo metronidazol devem ser aconselhadas contra o consumo de bebidas alcoólicas durante o período de tratamento e nas próximas 24 horas, de modo a evitar reação tipo dissulfiram. Devem-se ainda aconselhar as pacientes a absterem-se de relações sexuais ou a usar preservativos durante o tratamento.

Candidíase vaginal

As espécies de *Candida* são a segunda causa mais comum de vaginite infecciosa. Estima que 75% das mulheres terão pelo menos um episódio de candidíase vulvovaginal durante a vida. A *Candida* faz parte da flora vaginal normal, é a sua proliferação excessiva (relacionada a alguma disbiose) que causa redução do pH vaginal e sintomas. Em crianças com candidíase, deve-se investigar *diabetes mellitus*.

A incidência da doença diminui após a menopausa, a menos que terapia hormonal estrogênica seja realizada.

Fatores que favorecem o aumento das taxas de colonização vaginal incluem gravidez, uso de anticoncepcionais orais e *diabetes mellitus* descontrolado. O uso de roupas íntimas apertadas também pode ser um agravante por causar aumento da temperatura no local.

Os sintomas incluem leucorreia, prurido vaginal intenso, disúria inicial e dispareunia, sendo o prurido vaginal o sintoma mais comum e específico. O corrimento vaginal é branco e abundante. Os sintomas variam em gravidade, mas a exacerbação é frequentemente observada na semana anterior à menstruação ou com o coito. Prurido e odor favorecem outros diagnósticos diferenciais, entre eles DIPA ou tricomoníase.

O exame ginecológico pode revelar eritema vulvar e edema, eritema vaginal e secreção. Sugere-se tratamento empírico para pacientes sintomáticas, com exame físico sugestivo, mesmo com achados negativos no exame microscópico, caso não seja possível obter culturas de *Candida*.

Os regimes de tratamento são:

- Fluconazol 150 mg VO dose única.
- Clotrimazol 2% creme, um aplicador intravaginal ao dormir por três dias.
- Miconazol 2% creme 5 g, um aplicador intravaginal ao dormir por sete dias.

O tratamento da candidíase vulvovaginal recorrente requer uma duração mais longa da terapia, com fluconazol 150 mg 1 x/semana por seis meses. Nos casos de *Candida* resistente a fluconazol, utiliza-se o ácido bórico 600 mg VV por 14 dias.

Tricomoníase

A tricomoníase é uma infecção parasitária pelo *Trichomonas vaginalis*, que pode produzir inflamação local quando o organismo se liga à mucosa vaginal. Cerca de 50% das mulheres são assintomáticas; mulheres sintomáticas apresentam descarga vaginal amarelo-esverdeada espumosa, com mau cheiro, prurido e irritação.

O diagnóstico baseia-se no exame microscópico das secreções vaginais e na visualização, no exame, de protozoários móveis. A microscopia deve ser realizada imediatamente após a coleta da amostra ou o organismo perderá a mobilidade. A sensibilidade da identificação microscópica de *Trichomonas* é de 60% a 70%, no entanto, a cultura no meio de Diamond não está amplamente disponível, motivo pelo qual tem sido cada vez mais substituída por testes de biologia molecular, como o teste de amplificação de ácidos nucleicos (ou PCR).

Regimes de tratamento incluem:

- Metronidazol 2 g VO em dose única.
- Tinidazol 2 g VO em dose única.
- Metronidazol 5 g creme, um aplicador intravaginal à noite por sete dias.
- Regime alternativo: metronidazol 500 mg VO duas vezes ao dia por sete dias.

O tratamento com dose única é preferível devido ao menor custo, à menor quantidade de efeitos colaterais e à maior adesão do paciente ao regime. No entanto, pacientes cuja infecção não responde à terapia de dose única podem necessitar um tratamento de sete dias. Devem-se aconselhar os pacientes a absterem-se de relação sexual até que a terapia medicamentosa tenha sido concluída. O tratamento de parceiras femininas é aconselhável após avaliação clínica.

Herpes genital

É transmitida predominantemente pelo contato sexual (inclusive orogenital), com período de incubação de 3 a 14 dias. A transmissão pode ocorrer também pelo contato direto com lesões ou objetos contaminados. É causada pelo vírus herpes simples (HSV) tipo 1 e principalmente tipo 2.

Para ocorrer, é necessária a presença de solução de continuidade, pois o vírus não atravessa pele ou mucosas íntegras. Na fase prodrômica, ocorre aumento de sensibilidade, formigamento, mialgias, ardência ou prurido antecedendo o aparecimento das lesões. Localiza-se principalmente nos pequenos lábios, clitóris, grandes lábios, fúrcula e colo do útero. As lesões iniciais são pápulas eritematosas de 2 a 3 mm, seguindo-se de vesículas agrupadas com conteúdo citrino, que se rompem originando úlceras rasas, posteriormente recobertas por crostas sero-hemáticas. Adenopatia inguinal dolorosa bilateral pode ocorrer em 50% dos casos. Podem ainda ocorrer sintomas gerais, como febre e mal-estar.

Ao final da infecção, mesmo que assintomática, o HSV ascende pelos nervos periféricos sensoriais e penetra nos núcleos das células ganglionares, onde permanece em estado de latência.

As infecções podem ser recorrentes e 60-90% dos pacientes apresentam novos episódios nos primeiros 12 meses, por reativação dos vírus. A recorrência das lesões pode estar associada a episódios de febre, exposição à radiação ultravioleta, traumatismos, menstruação, estresse físico ou emocional, antibioticoterapia prolongada e imunodeficiência. O quadro clínico das recorrências é menos intenso que o da primoinfecção e é precedido de pródromos característicos, como aumento de sensibilidade no local, prurido, "queimação", mialgias e "fisgadas" nas pernas, quadris e região anogenital.

O diagnóstico, na maioria das vezes, pode ser realizado apenas com a inspeção. Os procedimentos complementares que podem ser realizados incluem a realização de RT-PCR. A utilização da coloração de Papanicolaou permite a observação de inclusões virais. A biópsia não precisa ser indicada rotineiramente, mas é diagnóstica por meio da identificação dos corpúsculos de inclusão. O isolamento do vírus em cultura de tecido é a técnica mais específica para detecção da infecção herpética.

Quanto aos regimes de tratamento, no primeiro episódio, podem ser utilizados:

- Aciclovir 400 mg, VO, 8/8 horas, por sete a dez dias (regime preferencial).
- Aciclovir 200 mg, VO 4/4 horas 5 x/dia, por sete a dez dias.
- Valaciclovir 1 g, VO, 12/12 horas, por sete a dez dias.
- Fanciclovir 250 mg, VO, 8/8 horas, por sete a dez dias.

Nas recorrências da doença, o tratamento deve ser iniciado, de preferência, quando do aparecimento dos primeiros pródromos:

- Aciclovir 400 mg, VO, 8/8 horas, por cinco dias.
- Valaciclovir 500 mg, VO, 12/12 horas, por cinco dias.
- Fanciclovir 125 mg, VO, 12/12 horas, por cinco dias.

Vulvovaginite de contato

A dermatite de contato resulta da exposição do epitélio vulvar e da mucosa vaginal a um irritante químico primário ou a um alérgeno. Os irritantes e/ou alérgenos comuns incluem duchas perfumadas, sabonetes, banhos de espuma e desodorantes, tampões, absorventes e produtos de higiene feminina, antibióticos vaginais tópicos e roupas apertadas.

Os pacientes relatam edema e prurido local ou sensação de queimação. Os achados físicos variam desde eritema e edema local até escoriação, ulceração e infecção secundária. Terapia com corticosteroides tópicos, como acetato de hidrocortisona (0,5% a 2,5%) ou triancinolona (0,025%), aplicados duas ou três vezes ao dia, fornece tratamento sintomático. A remoção do fator precipitante é a melhor estratégia para evitar novas crises.

Vaginite atrófica

A atrofia vaginal, presente em 60% das mulheres quatro anos após a menopausa, pode resultar em vaginite atrófica. Os sintomas incluem secura vaginal, dor, prurido, dispareunia e manchas ou secreções ocasionais. A descarga é fina e amarelada ou rosada. O tratamento da vaginite atrófica consiste principalmente em estrogênio vaginal tópico.

Cisto de Bartholin e abscesso

As glândulas de Bartholin estão localizadas nos pequenos lábios. Os ductos das glândulas drenam para o vestíbulo posterior na região lateral da vagina. Os abscessos da glândula de Bartholin tendem a ser polimicrobianos, embora *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis* tenham sido implicados. São caracterizados por uma massa no introito vaginal, que se desenvolve ao longo de vários dias. Dor, induração e flutuação geralmente estão presentes; já sintomas sistêmicos como febre e calafrios raramente se manifestam.

A incisão e a drenagem de um abscesso são geralmente necessárias e costumam ser suficientes para o tratamento. O uso de antimicrobianos após a drenagem só está indicado em casos de celulite adjacente ou acometimento sistêmico. Se o abscesso não estiver pronto para incisão e drenagem, se houver celulite adjacente ou acometimento sistêmico, devem-se usar antibióticos.

Corpos estranhos vaginais

Deve-se considerar a presença de um corpo estranho vaginal em pacientes com descarga vaginal crônica. Objetos removidos incluem tampões e papel higiênico, pacotes de drogas ilegais, restos de preservativos e vários outros itens. Crianças pré-púberes que apresentam corrimentos vaginais, especialmente se forem sanguinolentos ou marrons, devem ser avaliadas para um corpo estranho vaginal, que é encontrado em 4% a 10% dos casos. A

descarga que ocorre associada a um corpo estranho costuma ser malcheirosa.

Irrigação vaginal com soro fisiológico a 0,9% pode ser tentada para visualizar e remover um corpo estranho em crianças cooperativas acima de 7 anos de idade. A vaginoscopia sob sedação em sala de cirurgia pode ser necessária em crianças mais novas ou pouco colaborativas.

Trauma vulvar

O trauma vulvar não obstrutivo é incomum, no entanto, está associado a consequências físicas e psicológicas significativas. As pacientes podem apresentar escoriações, lacerações, hematomas, queimaduras e feridas por mordida. Dependendo da situação, consulta ginecológica e exame sob anestesia podem ser necessários. Devem-se avaliar pacientes com trauma vulvar para lesões vaginais, uretrais, anais e ósseas associadas e tratá-las adequadamente.

DOENÇA INFLAMATÓRIA PÉLVICA AGUDA

O termo doença inflamatória pélvica aguda (DIPA) representa todo o espectro de doenças que causam infecção do trato reprodutivo superior feminino, que inclui útero, ovários e trompas. Sua forma de aquisição é, em geral, vaginal, por ascensão de microrganismos. A DIPA é a infecção grave mais comum em mulheres sexualmente ativas com idade entre 16 e 25 anos. O espectro da DIPA inclui salpingite, endometrite, miometrite, parametrite, ooforite e abscesso tubo-ovariano, podendo se estender para produzir periapendicite, peritonite pélvica e peri-hepatites (síndrome de Fitz-Hugh-Curtis). Sequelas em longo prazo incluem infertilidade, gravidez ectópica e dor crônica, podendo afetar 11% das mulheres em idade reprodutiva.

A causa mais comum de morte é a ruptura de um abscesso tubo-ovariano; a mortalidade associada a essa ruptura permanece entre 5% e 10%, mesmo com métodos de tratamento atuais.

Etiologia e fatores de risco

A *Neisseria gonorrhoeae* e a *Chlamydia trachomatis* são os organismos mais comumente identificados na DIPA. A maioria das pacientes apresenta infecção polimicrobiana.

Alguns quadros infecciosos são associados à quebra da barreira endocervical, o que gera maior risco de ocorrer DIPA.

Os principais fatores de risco para DIPA estão sintetizados na Tabela 1.

Manifestações clínicas

A apresentação clínica da DIPA é variável, com um número significativo de pacientes assintomáticas ou oligossintomáticas. A queixa de apresentação mais comum é a dor abdominal baixa, mais frequentemente descrita como bilateral e persistente, mas de caráter variável. A dor pode ser exacerbada pela mobilização ou pela atividade sexual. Outros sintomas e sinais incluem:

- Descarga vaginal anormal (75% das pacientes).
- Sangramento vaginal e pós-coito (mais de um terço das pacientes).
- Sintomas miccionais irritativos.
- Febre.
- Mal-estar, náuseas e vômitos.
- Sintomas que ocorrem mais comumente no início do ciclo menstrual ou no final da menstruação.
- Hipersensibilidade em região abdominal inferior e sensibilidade ao toque do colo do útero.
- Rigidez de parede abdominal involuntária e descompressão brusca positiva podem estar presentes e indicam peritonite associada, mas são relativamente raras.

A hipersensibilidade ao toque em anexos apresentou sensibilidade diagnóstica de 95% em um estudo. A presença de febre, hipersensibilidade anexial e uma elevada velocidade de hemossedimentação de eritrócitos são preditores independentes significativos de endometrite e classificam

TABELA 1 Fatores de risco para doença inflamatória pélvica aguda (DIPA)

▪ Múltiplos parceiros sexuais (quatro ou mais parceiros em seis meses): aumento de três a quatro vezes no risco
▪ História de infecção sexualmente transmissível ou doença inflamatória pélvica (cerca de um terço dos homens com IST é assintomático, o que aumenta risco de transmissão)
▪ História de abuso sexual
▪ DIPA prévia (25% de risco de recorrência)
▪ Duchas vaginais frequentes
▪ Inserção do dispositivo intrauterino nos últimos 30 dias, na vigência de cervicite ou vaginite não tratada
▪ Idade entre 15 e 25 anos
▪ Situação socioeconômica ruim

corretamente 65% dos pacientes com DIPA laparoscópica comprovada.

A hipersensibilidade do quadrante superior direito do abdome, particularmente com icterícia, pode indicar inflamação peri-hepática (síndrome de Fitz-Hugh-Curtis). O diagnóstico deve ser suspeitado em mulher com diagnóstico de DIPA com dor do quadrante superior direito, geralmente à palpação, sem nenhuma outra causa evidente de dor. É uma complicação incomum e responde ao tratamento antibiótico padrão para DIPA, podendo estar associada a salpingite gonocócica.

A DIPA está associada a uma série de complicações clínicas graves, como abscesso tubo-ovariano, que é relatado em até um terço das mulheres internadas por DIPA.

As complicações da DIPA são resumidas na Tabela 2.

Exames complementares e diagnóstico

O diagnóstico baseia-se na história e nos achados clínicos a partir de exame ginecológico completo. Nenhuma informação de história, exame físico ou laboratorial é sensível e específica para a doença e deve-se observar a presença de fatores de risco. A presença de massa anexial deve alertar para um possível abscesso tubo-ovariano.

A avaliação em pacientes em idade fértil deve sempre incluir um teste de gravidez. Pode-se iniciar o tratamento empírico em mulheres com fatores de risco para DIPA que apresentam dor abdominal inferior, hipersensibilidade anexial e sensibilidade ao movimento cervical.

Exames úteis incluem microscopia da secreção vaginal, pesquisa para *C. trachomatis* e *N. gonorrhoeae* e sorologias para HIV e sífilis. O corrimento é um achado sensível, mas não específico para a infecção do trato genital superior, e a ausência desse achado é um preditor negativo para DIPA.

TABELA 2 Complicações da doença inflamatória pélvica aguda

▪ Abscesso tubo-ovariano
▪ Aderências em tubas
▪ Gestação ectópica
▪ Infertilidade
▪ Dor pélvica crônica
▪ Distúrbios menstruais
▪ Dispareunia crônica

Se a DIPA é suspeita clinicamente, uma contagem elevada de leucócitos, aumento de VHS e proteína C-reativa aumentam a suspeita diagnóstica.

O exame de urina 1 pode excluir a infecção do trato urinário, mas um exame de urina positivo não exclui DIPA, pois qualquer processo inflamatório na pelve contígua pode levar a leucocitúria.

Os exames de ultrassonografia pélvica transvaginal são indicados se a paciente não apresentar melhora clínica e/ou laboratorial após 48-72 horas de tratamento antibiótico ou antes se houver suspeita de abscesso tubo-ovariano ou outros critérios de gravidade. Os achados ultrassonográficos incluem:

- Espessamento das tubas uterinas (> 5 mm), com estas cheias de fluido ou líquido livre em pelve.
- Massas anexiais complexas (abscessos pélvicos ou tubo-ovarianos).

O exame também pode ser útil para confirmar o diagnóstico ou afastar outras causas no diagnóstico diferencial da dor pélvica, incluindo gravidez ectópica, torção ovariana, cisto de ovário hemorrágico e, possivelmente, apendicite ou endometriose.

Quando apendicite ou outros diagnósticos cirúrgicos não podem ser excluídos, deve-se obter uma tomografia computadorizada (TC) de abdome. Na DIPA, os achados na TC incluem o obscurecimento dos planos fasciais pélvicos, cervicite, ooforite, salpingite, espessamento dos ligamentos uterossacros e presença de coleções de líquido pélvico ou abscesso.

A imagem de ressonância magnética (RM) é mais específica e precisa que a ultrassonografia para avaliar a DIPA, com sensibilidade de 95% e especificidade de 89%. No entanto, na maioria dos casos, a ultrassonografia é suficientemente elucidativa, sem necessidade de ressonância magnética.

A abordagem cirúrgica pode ser indicada em pacientes com falha terapêutica, especialmente em casos em que a drenagem guiada por radiointervenção não for possível.

Para o diagnóstico de DIPA, são necessários três critérios maiores e um menor ou um critério elaborado.

- Maiores: dor à palpação anexial, dor à mobilização do colo uterino, dor pélvica/hipogástrica.
- Menores: febre, secreção genital purulenta, massa pélvica, leucocitose, elevação de PCR ou VHS, documentação da infecção por *Chlamydia* ou *Neisseria*.

- Elaborados: evidência histológica de endometrite, exame de imagem mostrando abscesso tubo-ovariano, documentação laparoscópica (ou laparotômica) de DIPA.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial da DIPA é amplo e inclui cervicite, gravidez ectópica, endometriose, cisto ovariano, torção ovariana, aborto espontâneo, aborto séptico, colecistite, gastroenterite, apendicite, diverticulite, pielonefrite e cólica renal. Na avaliação da paciente, devem-se procurar sinais de IST, como herpes simples, sífilis e infecção pelo papilomavírus humano.

Tratamento

É recomendado um limiar baixo para iniciar o tratamento da DIPA. Devem-se identificar e tratar parceiros sexuais passados da paciente, prevenindo a transmissão da doença. O diagnóstico precoce e o tratamento são críticos, uma vez que a duração dos sintomas é um fator de risco independente para a infertilidade.

Deve-se realizar analgesia adequada, controle de êmese e de febre e reposição volêmica em pessoas com náuseas e vômitos, com desidratação e com toxemia. Os anti-inflamatórios não esteroidais são extremamente eficazes para o tratamento da dor de origem pélvica.

O tratamento no DE deve incluir terapia antibiótica empírica de amplo espectro para cobrir toda a gama de organismos prováveis. O tratamento antibiótico pode ser ambulatorial ou em regime de internação. São indicações para internação:

- Ausência de resposta à medicação oral.
- Inabilidade de tomar medicações orais.
- Pacientes gravemente doentes (febre alta, náuseas e vômitos, hipotensão, dor abdominal de difícil controle).
- Suspeita de condições com indicação de intervenção cirúrgica (p. ex., abscesso tubo-ovariano ou impossibilidade de diagnóstico diferencial com apendicite).

A doxiciclina por via oral é uma opção para tratamento ambulatorial associado com ceftriaxona 2 g IV por 14 dias. No que diz respeito ao tratamento ambulatorial de DIPA leve, basta azitromicina 1.000 mg uma vez por semana por duas semanas (na maioria dos casos, no entanto, a dose única já erradica a *Chlamydia*).

Um estudo realizado com mais de 600 mulheres não demonstrou diferenças entre regimes orais e parenterais naquelas com DIPA aguda leve, sem complicações. As pacientes com DIPA em tratamento inicial com antibióticos IV podem ter sua terapia modificada para antibióticos por via oral após a melhora clínica com o tratamento inicial endovenoso.

A Tabela 3 resume os principais regimes antibióticos para pacientes com DIPA em que se considera internação. As informações ali contidas têm como fonte o manual do Ministério da Saúde *Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para atenção integral às pessoas com infecções sexualmente transmissíveis*, de 2015, sendo, portanto, compatível com a realidade brasileira.

Em pacientes com DIU, a recomendação é fazer o tratamento com o dispositivo *in loco*, a menos que haja refratariedade ao tratamento inicial. As mulheres HIV-positivas com DIPA são mais propensas a ter um abscesso tubo-ovariano na ultrassonografia.

Em pacientes sépticas com DIPA e achados pélvicos assimétricos ou com suspeita de abscesso tubo-ovariano, deve-se obter uma imagem com ultrassonografia de pelve.

A maioria dos abscessos tubo-ovarianos (60% a 80%) resolve-se com a administração de antibióticos isoladamente. Nesse caso, a terapia oral deve continuar com clindamicina (600 mg VO quatro vezes por dia) ou metronidazol com doxiciclina, para melhor cobertura anaeróbia, por 14 dias.

Pacientes que não melhoram após 72 horas de tratamento devem ser reavaliadas para outras abordagens, como drenagem percutânea guiada por TC ou US (ultrassonografia), drenagem laparoscópica, colpotomia posterior com drenagem ou intervenção cirúrgica, conforme avaliação do ginecologista. Os abcessos de 9 cm ou maiores apresentam mais probabilidade de necessitar de cirurgia.

Deve-se, idealmente, em 72 horas, fazer uma reavaliação para verificar se ocorreu melhora clínica e adesão ao regime prescrito. Além disso, é preciso encorajar a avaliação e o tratamento dos parceiros, testar e tratar outras ISTs e aconselhar a paciente a permanecer abstinente da atividade sexual durante o tratamento e até uma semana após o término dele. O tratamento do parceiro é crucial para prevenir episódios repetidos de DIPA.

TABELA 3 Regimes de tratamento para pacientes com doença inflamatória pélvica aguda internados

Tratamento	Primeira opção	Segunda opção	Terceira opção
Ambulatorial	Ceftriaxona 500 mg, IM, dose única MAIS Doxiciclina 100 mg, 1 comprimido, VO, 2 x/dia, por 14 dias MAIS Metronidazol 250 mg, 2 comprimidos, VO, 2 x/dia, por 14 dias	Cefotaxima 500 mg, IM, dose única MAIS Doxiciclina 100 mg, 1 comprimido, VO, 2 x/dia, por 14 dias MAIS Metronidazol 250 mg, 2 comprimidos, VO, 2 x/dia, por 14 dias	
Hospitalar	Cefoxitina 2 g, IV, 4 x/dia, por 14 dias MAIS Doxiciclina 100 mg, 1 comprimido, VO, 2 x/dia, por 14 dias	Clindamicina 900 mg, IV, 3 x/dia, por 14 dias MAIS Gentamicina (IV ou IM): dose de ataque 2 mg/kg; dose de manutenção: 3-5 mg/kg/dia, por 14 dias	Ampicilina/sulbactam 3 g, IV, 4 x/dia, por 14 dias MAIS Doxiciclina 100 mg, 1 comprimido, VO, 2 x/dia, por 14 dias

Fonte: DDAHV/SVS/MS.

SANGRAMENTO VAGINAL NO DEPARTAMENTO DE EMERGÊNCIA

O sangramento vaginal é uma queixa relativamente comum e, na maioria das vezes, é associado a um sangramento uterino anormal. Os diagnósticos diferenciais incluem gestação, anormalidades estruturais (p. ex., pólipos, miomas), endometrite, coagulopatias, traumas e várias outras causas.

A prevalência de sangramento uterino anormal é estimada em 9% a 14% na população geral.

Avaliação inicial

Na anamnese, os pontos descritos a seguir devem ser considerados:

- Detalhes do episódio atual de sangramento, como intensidade e relação com ciclo menstrual.
- Sintomatologia associada, incluindo dor pélvica.
- Data da última menstruação e método contraceptivo em uso.
- Comorbidades e medicações em uso.
- História reprodutiva e sexual.

No que diz respeito ao exame físico, devem ser avaliados:

- Estado geral e sinais vitais e de má perfusão.
- Sinais de sangramento (p. ex., petéquias, púrpura, hematomas) em outros locais e outras doenças como coagulopatias, hipertireoidismo e hipotireoidismo.
- Propedêutica abdominal.
- Períneo, vulva, uretra e região anal, os quais devem ser inspecionados (procurar outros possíveis sítios de sangramento).
- Necessidade de exame físico dirigido com toque bimanual e exame especular, se possível.
- Tamanho uterino e perviedade de orifício cervical.

Até 20% das mulheres com sangramento vaginal intenso desde a menarca têm um distúrbio de coagulação subjacente, sendo a doença de von Willebrand a mais comum. História de sangramento menstrual intenso desde a menarca, hemorragia pós-parto, sangramento relacionado a cirurgia ou tratamentos dentários e histórico familiar sugerem o diagnóstico de distúrbios hemorrágicos e a necessidade de avaliação hematológica. Ainda é importante investigar o uso de anticoncepcionais orais, já que as doses omitidas são uma causa frequente de sangramento.

Etiologia

As causas de sangramento vaginal ou uterino anormal em mulheres não gestantes são classificadas em causas estruturais, como hiperplasia endometrial ou pólipos, e causas não estruturais, como coagulopatias. A Tabela 4 apresenta as principais etiologias de sangramento vaginal.

O termo "sangramento uterino anormal" engloba todas as causas de sangramento anormal em mulheres não gestantes, e as causas mais prováveis são determinadas pela idade da paciente. Na adolescência, causas estruturais são incomuns, com predomínio de distúrbios anovulatórios e hemorrágicos. As complicações relacionadas à gestação são a causa mais comum de sangramento vaginal anormal durante a menacma. A hemorragia anovulatória perimenopausa se dá tipicamente a partir

TABELA 4 Etiologias de sangramento vaginal

Causas estruturais
▪ Pólipos
▪ Adenomiose
▪ Leiomioma de útero
▪ Infecções pélvicas
▪ Carcinoma de colo de útero
▪ Carcinoma de endométrio
▪ Hiperplasia endometrial
Causas não estruturais
▪ Coagulopatias
▪ Disfunção ovulatória
▪ Uso de hormônios exógenos e medicações que interfiram nos mecanismos de hemostasia
▪ Alterações de mecanismos intrínsecos de hemostasia do endométrio

dos 45 anos de idade. Já o sangramento pós-menopausa tem por causa mais comum a atrofia endometrial e vulvovaginal, porém sempre deve ser investigado para afastar suspeita de câncer de endométrio.

Exames complementares

Em mulheres em idade fértil, deve-se obter um teste de gravidez para descartar gestação como causa de sangramento. Um hemograma pode identificar a presença de anemia. Estudos de coagulação só devem ser solicitados se suspeita de coagulopatia por dados de história e exame físico. Em pacientes com suspeita de distúrbios endocrinológicos, a determinação dos níveis de TSH e prolactina pode ser útil, mas raramente é necessária no DE.

A US é a modalidade de imagem de primeira linha, sendo particularmente útil se dor pélvica associada. Tal exame pode determinar o tamanho do útero e características endometriais, além de ser eficaz para identificar a presença de leiomioma, cistos ovarianos, hidrossalpinge, aderências pélvicas, abscessos tubo-ovarianos, endometriose e tumores. A ultrassonografia transvaginal avalia cistos ovarianos e fluido no fundo de saco. Dependendo dos achados no exame físico, pode ser feita em caráter de emergência ou adiada para avaliação ambulatorial. A TC é usada no DE para a avaliação apenas se dor aguda abdominal ou pélvica, para exclusão de causas não ginecológicas. A RM é usada principalmente para melhor estudo do útero com múltiplos miomas, identificação de focos de endometriose em pacientes com adenomiose e estadiamento de câncer.

Tratamento

Pacientes hemodinamicamente instáveis precisam de ressuscitação imediata e avaliação ginecológica de urgência. Não se recomenda realizar tamponamento vaginal de rotina, pois este aumenta o risco de infecção e pode ocultar a perda contínua de sangue. São medidas iniciais:

- Reposição volêmica com cristaloides, se depleção intravascular.
- Transfusão de sangue, se anemia grave.
- Correção de coagulopatias subjacentes.

Hoje, não temos mais o estrogênio IV disponível. Desta forma, a terapêutica inicial é baseada em ácido tranexâmico (antifibrinolítico) aliado a anti-inflamatório não esteroidal (se dor associada) e na prevenção de novos sangramentos, o que pode ser feito com o uso de contraceptivos hormonais combinados ou com o uso exclusivo de progestagênio.

Em mulheres com histórico de doença cardiovascular, cerebrovascular ou tromboembolismo venoso, a terapia com altas doses de estrogênio é contraindicada.

O ácido tranexâmico é utilizado na dose de 500 mg VO ou IV a cada 8 horas. Já os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) mais utilizados são cetoprofeno 100 mg VO ou IV 12/12 horas e naproxeno 500 mg VO 12/12 horas. Não se recomenda o uso de AINEs por período maior do que 5-7 dias pelo risco de lesão renal ou gástrica.

Pacientes estáveis podem receber alta hospitalar, com orientação para seguimento ambulatorial. A necessidade de tratamento cirúrgico baseia-se na estabilidade clínica. Se o tratamento médico falhar ou se houver uma contraindicação (p. ex.,, doença tromboembólica), o tratamento cirúrgico é o próximo passo. As opções cirúrgicas são dirigidas por suspeita de etiologia e incluem dilatação e curetagem, histeroscopia, tamponamento com balão endometrial e embolização da artéria uterina. A histerectomia é usada como último recurso em pacientes com sangramento agudo e potencialmente fatal, sem resposta a outras medidas de tratamento.

Pacientes com fatores de risco para câncer de endométrio ou acima dos 45 anos de idade devem ser encaminhadas para avaliação quanto a possível amostragem histológica endometrial. Fatores de

risco para câncer de endométrio incluem obesidade, nuliparidade, história de anovulação, uso de tamoxifeno, infertilidade e história familiar de câncer endometrial ou de cólon.

Lesões vaginais após a relação sexual não são incomuns. O diagnóstico errôneo de lesões no coito ocorre com frequência porque o médico não consegue obter uma história adequada ou a paciente não admite atividade sexual anterior. A maioria das lesões no coito é pequena, mas lesões graves podem levar a choque hemorrágico.

O sangramento uterino anormal está presente na maioria das mulheres com doença de von Willebrand ou deficiência de fator XI. Opções terapêuticas são semelhantes às daquelas sem distúrbio de sangramento e incluem antifibrinolíticos, anticoncepcionais orais e dispositivo intrauterino com levonorgestrel. Os agentes hormonais aumentam os níveis de fator VIII e de von Willebrand e são uma forma eficaz e popular de terapia. Os antifibrinolíticos, como o ácido tranexâmico e o ácido épsilon-aminocaproico, reduzem tanto a atividade do ativador do plasminogênio quanto a atividade da plasmina. O acetato de desmopressina (DDAVP) estimula a liberação endógena de fator VIII e de fator de von Willebrand e pode ser usado profilaticamente para pequenos procedimentos ou tratamento de episódios hemorrágicos e sangramento menstrual intenso. O acetato de desmopressina pode ser administrado por via intranasal, parenteral ou subcutânea. Os AINEs são ineficazes na diminuição do sangramento nesses casos, podendo inclusive aumentar a perda de sangue.

VIOLÊNCIA SEXUAL

A agressão sexual é um crime de violência, destinado a dominar e humilhar sexualmente a vítima por meio do uso de intimidação e medo. O trauma psicológico é uma consequência universal da agressão sexual e do estupro e a ausência de danos físicos não indica que um assalto não tenha ocorrido. A agressão sexual continua a ser um grande problema de saúde pública em todo o mundo, com mais de 90% das vítimas sendo mulheres. Muitos sobreviventes de violência sexual não denunciam a agressão ou sequer procuram assistência médica.

Cerca de metade das sobreviventes de agressões tem traumatismo genital ou retal ao exame, e cerca de dois terços têm alguma evidência de hematomas em outros locais.

O cuidado com a vítima de agressão sexual é complexo e pode consumir muito tempo. Deve-se obter a história médica e forense, realizar e documentar os resultados do exame médico, realizar coleta de exames, se necessário, tratar potenciais infecções sexualmente transmissíveis, tratar outros problemas médicos agudos e lesões, avaliar o risco de gestação, fornecer opções de tratamento e realizar o encaminhamento para posterior acompanhamento médico e psicológico.

Entre as equipes presentes nos DE, deve haver uma equipe de enfermagem especialmente treinada para atendimento dessas pacientes.

Algumas culturas consideram o estupro uma punição ou uma consequência de comportamento sexual aberrante. As sociedades caracterizadas por disparidades de poder baseadas no gênero têm menor probabilidade de definir coerção sexual e ameaças de violência como estupro. As mulheres de tais culturas frequentemente apresentam-se ao DE com outras queixas principais ou relatam histórias inconsistentes.

No Brasil, as vítimas de abuso sexual devem realizar boletim de ocorrência e ser avaliadas pelo Instituto Médico Legal (IML) para exame de corpo de delito.

A entrevista médica dessas pacientes deve ser iniciada com as apresentações adequadas, tentando demonstrar empatia, lamentando a agressão e assegurando à paciente que as necessidades médicas e psicológicas serão oferecidas. O(a) médico(a) deve evitar atitude de choque ou indignação, o que pode aumentar a preocupação e a sensação de marginalização da paciente. As perguntas percebidas como críticas ou de julgamento resultam em sentimentos de culpa e vergonha e interferem na capacidade da vítima de fornecer uma história completa.

Uma história médica completa e uma descrição geral do assalto são necessárias; além disso, é preciso inquirir a paciente sobre ferimentos. O atendimento médico de vítimas de agressão sexual após 72 horas do evento torna improvável encontrar provas da agressão. A recusa de atendimento a pacientes nessa situação é considerada falha ética e omissão de socorro. O prontuário médico pode ser utilizado posteriormente para obtenção de provas, assim, é importante a documentação completa das lesões encontradas.

O exame físico deve avaliar cuidadosamente áreas potenciais de lesões, como a cavidade oral, o

pescoço (que pode conter sinais de estrangulamento), os seios, as coxas e as nádegas. Durante todo o exame, deve-se manter o corpo da paciente coberto o máximo possível.

Se presente secreções vaginais, deve-se coletar o material vaginal com *swab*. O uso de corante de toluidina aplicado na vulva externa pode ser usado para avaliar microtraumas. A colposcopia pode detectar lesões não visíveis a olho nu. Em um estudo, apenas 34% das lesões genitais foram vistas a olho nu, 49% foram vistas com colonoscopia e 52% foram vistas com corante azul de toluidina.

Se for suspeitado que o agressor dopou a vítima por meio do uso de drogas como forma de facilitar a agressão, exames toxicológicos devem ser realizados. Também devem ser realizados exames para sífilis, para hepatite B e C e para o vírus HIV. A sorologia para HIV deve ser repetida em seis semanas, em três meses e em seis meses. As medidas profiláticas necessárias serão discutidas a seguir.

Anticoncepção de emergência

Antes de administrar contracepção de emergência, deve-se obter um teste de gravidez o mais rapidamente possível, idealmente até 12 horas da exposição, até no máximo cinco dias após a mesma. Os regimes recomendados são:

- Levonorgestrel 0,75 mg 12/12 horas por um dia, ou dois comprimidos de 0,75 mg em dose única.
- Etinilestradiol 0,2 mg e levonorgestrel 1 mg em duas doses, com intervalo de 12 horas. Existem no mercado AHOC com 0,05 mg de etinilestradiol e 0,25 mg de levonorgestrel por comprimido. Nesse caso, utilizam-se dois comprimidos a cada 12 horas.
- Acetato de ulipristal (Ella®/Fibristal®) 30 mg via oral em dose única.

Um quarto método de contracepção de emergência recomendado, mas não comumente utilizado no DE, é a inserção de um dispositivo intrauterino de cobre.

Profilaxia de doenças sexualmente transmissíveis

O abuso sexual é uma situação de alto risco de transmissão de doenças sexualmente transmissíveis. Os regimes recomendados pelo Ministério da Saúde nessas situações estão resumidos nas Tabelas 5 e 6.

O uso da ofloxacina é contraindicado em crianças, em adolescentes e naqueles com peso menor que 45 kg. Em grávidas, são contraindicados tianfenicol e quinolonas. Em indivíduos com história comprovada de hipersensibilidade aos medicamentos de primeira escolha, especialmente penicilina, tais medicamentos poderão ser substituídos por drogas alternativas, em caso de contraindicação, conforme aponta a Tabela 7.

Profilaxia da hepatite B

É indicada em todas as pacientes em situação de violência sexual com exposição a sangue, sêmen ou outros fluidos corporais. A vacina para hepatite B deve ser aplicada no músculo deltoide ou na região do vasto lateral da coxa. O Programa Nacional de Imunizações e o Programa Nacional de Hepatites Virais recomendam o uso de imunoglobulina hiperimune para hepatite B (IGHAB) em todas as mulheres em situação de violência sexual não imunizadas ou com esquema vacinal incompleto.

TABELA 5 Profilaxia das doenças sexualmente transmissíveis (DSTs) não virais em adultos e adolescentes > 45 kg

Profilaxia da sífilis			
Penicilina G benzatina	2,4 milhões UI, aplicar 1,2 milhão UI em cada nádega +	IM	Dose única
Profilaxia da gonorreia			
Ciprofloxacina/ofloxa	500/400 mg +	VO	Dose única
Profilaxia da clamídia e do cancro mole			
Azitromicina	1 g + ou −	VO	Dose única
Profilaxia da tricomoníase			
Metronidazol	2 g	VO	Dose única

TABELA 6 Profilaxia das doenças sexualmente transmissíveis (DSTs) não virais em gestantes, crianças e adolescentes (< 45 kg)

Penicilina G benzatina	IM	Dose única
Gestantes	2,4 milhões UI	1,2 milhão em cada nádega
Crianças e adolescentes	50 mil UI/kg +	Dose máxima: 2,4 milhões UI
Ceftriaxona	**IM**	**Dose única**
Gestantes		250 mg
Crianças e adolescentes	+	125 mg
Azitromicina	**VO**	**Dose única**
Gestantes (ver Tabela 7)		1 g
Crianças e adolescentes	20 mg/kg + ou –	Dose máxima: 1 g
Metronidazol	**VO**	
Gestantes	250 mg	3 vezes/dia por 7 dias
Crianças e adolescentes	15 mg/kg/dia	8/8 horas, por 7 dias, máximo: 2 g

TABELA 7 Alternativas para a profilaxia das doenças sexualmente transmissíveis (DSTs) não virais

Profilaxia	Gestantes	Crianças e adolescentes	Adultos
Penicilina benzatina (sífilis)	Estearato de eritromicina 500 mg VO a cada 6 horas durante 15 dias	Estearato de eritromicina 50 mg/kg/dia VO a cada 6 horas por 15 dias	Estearato de eritromicina 500 mg VO a cada 6 horas durante 15 dias
Ofloxacina (gonorreia)	Ceftriaxona 250 mg IM dose única	Ceftriaxona 125 mg IM dose única	Ceftriaxona 250 mg IM dose única Tianfenicol 2,5 g VO dose única
Azitromicina (clamidíase)	Estearato de eritromicina 500 mg VO a cada 6 horas durante 7 dias	Estearato de eritromicina 50 mg/kg/dia VO a cada 6 horas por 10 a 14 dias	Amoxicilina 500 mg VO a cada 8 horas durante 7 dias
Azitromicina (cancro mole)	Ceftriaxona 250 mg IM dose única, ou estearato de eritromicina 500 mg VO a cada 6 horas durante 7 dias	Ceftriaxona 125 mg IM dose única	Ceftriaxona 250 mg IM dose única
Metronidazol (tricomoníase)	Secnidazol ou tinidazol 2,0 g VO dose única	Secnidazol 10 mg/kg VO dose única	Secnidazol ou tinidazol 2,0 g VO dose única

É recomendada dose única de IGHAHB, 0,06 mL/kg, IM, em extremidade diferente da vacina e, se a dose da vacina ultrapassar 5 mL, deve-se dividir a aplicação em duas áreas corporais diferentes. A IGHAHB pode ser administrada até no máximo 14 dias após a violência sexual, embora se recomende o uso nas primeiras 48 horas. Não deverão receber a imunoprofilaxia para hepatite B pacientes cujo caso de violência sexual apresente exposição crônica e repetida ao mesmo agressor, situação frequente em casos de violência sexual intrafamiliar. Também não deverão receber a imunoprofilaxia para hepatite B pacientes cujo agressor seja sabidamente vacinado ou quando ocorrer uso de preservativo, masculino ou feminino, durante o crime sexual. A vacinação para hepatite B deve ser considerada para os não vacinados previamente.

Profilaxia para HIV

A carga viral no agressor é o fator mais significativo que determina a infectividade. A soroconversão do HIV ocorre em pessoas cujo único fator de risco conhecido foi agressão sexual ou abuso sexual. O risco de transmissão do HIV aumenta quando ocorre sangramento com penetração vaginal e anal, se a carga viral no ejaculado é alta e se lesões genitais estão presentes no agressor ou na vítima.

Nas situações em que o estado sorológico do agressor não for conhecido, a profilaxia do HIV deve ser indicada se ocorreu penetração vaginal e/ou anal, associada ou não ao coito oral. Em situações de violência sexual com sexo oral exclusivo, não existem evidências para a indicação profilática dos antirretrovirais, mesmo com ejaculação dentro da cavidade oral. Nesses casos, riscos e benefícios devem ser ponderados, e a decisão, individualizada. Não devem receber a profilaxia para o HIV casos de violência sexual em que a mulher apresente exposição crônica e repetida ao mesmo agressor. Também não deverá ser realizada a profilaxia para o HIV quando ocorrer uso de preservativo, masculino ou feminino, durante o crime sexual.

A realização do teste anti-HIV no agressor deve ser feita, se possível. O teste rápido pode ser indicado para a tomada de decisão terapêutica, quando a condição sorológica do agressor é desconhecida, desde que realizado com menos de 72 horas.

O esquema profilático recomendado é:

- Mulheres adultas e adolescentes:
  - Zidovudina (AZT) 300 mg e lamivudina (3TC) 150 mg (inibidores da transcriptase reversa), 1 comprimido a cada 12 horas, preferivelmente combinados na mesma formulação. A terceira droga, nelfinavir (NFV) 750 mg ou indinavir (IDV) 800 mg (inibidores da protease), deve ser administrada a cada 8 horas, por 30 dias.
  - O indinavir pode ser, eventualmente, associado a um quarto medicamento, o ritonavir (RTV), como adjuvante farmacológico. Nesse caso, usam-se indinavir (IDV) 800 mg + ritonavir (RTV) 100-200 mg a cada 12 horas.

Em pacientes em uso de metronidazol, deve-se preferir o nelfinavir sempre que possível, ou suspender o metronidazol. Em gestantes, o esquema preferencial deve considerar a associação de AZT, 3TC e NFV nas mesmas doses indicadas previamente. Não se recomenda o uso da nevirapina ou de outros análogos não nucleosídeos.

- Crianças:
  - Associação de AZT e 3TC, com a possibilidade de escolha da terceira droga entre o nelfinavir (NF) e o ritonavir (RTV). A dose de AZT é de 90 a 180 mg/m^2 a cada 8 horas (máximo de 600 mg/dia). Para o 3TC, a dose é de 4 mg/kg a cada 12 horas (máximo de 150 mg a cada 12 horas). O NFV deve ser usado na dose de 30 mg/kg a cada 8 horas (dose máxima de 750 mg a cada 8 horas). Por fim, o RTV é usado de 350 a 400 mg/m^2 a cada 12 horas (dose máxima de 600 mg a cada 12 horas).

Deve-se lembrar de que a profilaxia do HIV, com o uso de antirretrovirais, deve ser iniciada no menor prazo possível, com limite de 72 horas da violência sexual. Os medicamentos devem ser mantidos, sem interrupção, por quatro semanas consecutivas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Antes da alta, deve-se garantir que a paciente tenha um local seguro para ir. Também antes da alta, ofereça a oportunidade para a paciente tomar banho e cuidar da higiene bucal. Devem ser garantidas consultas de acompanhamento; em pacientes com profilaxia de HIV, tais consultas devem ocorrer entre três a sete dias após a avaliação inicial. Populações especiais, como crianças, devem ser encaminhadas a um pediatra ou a uma clínica de abuso pediátrico. Acompanhamento psicológico é importante para todas as pacientes.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Barclay-Buchanan CJ, Barton MA. Vulvovaginitis. In: Tintinalli JE. Tintinalli emergency medicine. McGraw-Hill; 2016.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Anticoncepção de emergência. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Prevenção das DST na violência sexual. Manual de controle de doenças sexualmente transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde; 2006.
4. Brunham RC, Gottlieb SL, Paavonen J. Pelvic inflammatory disease. N Engl J Med. 2015;372:2039.
5. Hang BS. Abnormal uterine bleeding. In: Tintinalli JE. Tintinalli emergency medicine. McGraw-Hill; 2016.
6. Ross J, Judlin P, Jensen J. International Union against sexually transmitted infections. 2012 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. Int J STD AIDS. 2014;25:1.
7. Ross JDC, McCarthy J. UK National Guideline for the Management of PID. 2011. Disponível em: http://www.bashh.org/guidelines.
8. Shepperd SM, et al. Pelvic inflamatory disease. In: Tintinalli JE. Tintinalli emergency medicine. McGraw-Hill; 2016.
9. Walton LM. Female and male sexual assalt. In: Tintinalli JE. Tintinalli emergency medicine. McGraw-Hill; 2016.
10. Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep. 2015;64:1.

Atendimento obstétrico no departamento de emergência

Eduardo Vieira da Motta

Pontos importantes

- As equipes de atendimento à urgência devem estar preparadas para considerar a possibilidade de gravidez nas mulheres atendidas, reconhecer a gestante e o momento da gravidez e considerar, dentre as hipóteses diagnósticas, doenças específicas da grávida.
- As complicações associadas à gestante decorrem de condições próprias da gravidez ou do momento do parto.
- O médico emergencista deve saber diagnosticar o trabalho de parto e estimar seu prognóstico, avaliando se é possível realizar o transporte seguro da paciente ou se o atendimento deve ser feito no local em que ocorreu a urgência.
- Identificar situações de risco ao parto, como apresentação pélvica e desproporção cefalopélvica, também é importante, de modo a estar preparado para manobras eventualmente necessárias para salvaguardar o feto.
- A melhor assistência ao feto decorre da melhor assistência à mãe.

INTRODUÇÃO

O atendimento médico de emergência pode envolver pacientes gestantes, seja pela condição específica de doenças e complicações da gravidez e do parto, seja por associação a outros agravos, como o politraumatismo. O aumento da procura por parto domiciliar tende a aumentar a demanda por atendimento a complicações decorrentes do parto.

Desta forma, deve-se reconhecer a gravidez, avaliar a situação e o bem-estar fetal, identificar o trabalho de parto e estabelecer a melhor forma de atendimento da gestante, considerando se deve ser realizado no ambiente extra-hospitalar ou encaminhado para o hospital.

Sempre que houver condições, para realizar a avaliação, deve-se prover ambiente calmo e respeitoso à privacidade da gestante, especialmente quando se trata de jovens e adolescentes.

AVALIAÇÃO INICIAL DA GESTANTE

Anamnese

Inclui o tempo de gravidez, considerando a data da última menstruação (DUM) ou exame ultrassonográfico.

Em pacientes que estejam realizando pré-natal, a leitura do cartão de acompanhamento permite identificar medicações em uso, evolução ponderal e de níveis pressóricos, além do próprio desenvolvimento fetal. Anotações de exames laboratoriais e ultrassonográficos também devem estar registradas.

Em pacientes sem pré-natal, estima-se o tempo de gravidez considerando o tempo decorrido desde a DUM - número de dias desde a DUM até a data presente dividido pelo numeral 7 provê o tempo em semanas. A altura uterina também se correlaciona com o tempo de gravidez, sendo que a sua medida em centímetros se correlaciona com as semanas de gestação. Na palpação do fundo uterino, quando este se encontra pouco acima da sínfise púbica, indica gestação de aproximadamente 12 semanas; entre a sínfise e a cicatriz umbilical, de 16 semanas; na cicatriz umbilical, de 20 semanas; a partir de então, a medida em centímetros se correlaciona com o tempo de gestação em semanas.

Na eventualidade de a paciente gestante ser adolescente ou alguém cuja gestação não é de conhecimento da família, é importante proporcionar

condições de confidencialidade para obtenção dos dados clínicos.

Os antecedentes obstétricos envolvem condições da gestação atual, em primigestas, e complicações e eventos adversos de gestações prévias, assim como tipos de parto e intercorrências puerperais.

Os antecedentes pessoais incluem doenças prévias ou atuais e uso de medicamentos ou drogas (lícitas ou ilícitas), com especial atenção para condições que frequentemente interferem na evolução da gravidez, como hipertensão arterial, diabetes, distúrbios de coagulação e doença renal.

A dor em gestante apresenta diferentes perspectivas. Pode representar um agravo independente da gravidez, como precordialgia e musculoesquelética; pode representar evento secundário ou decorrente da gravidez, como dor lombar e cefaleia; pode representar o trabalho de parto; ou pode ainda relacionar-se a alguma complicação específica da gravidez, como descolamento de placenta.

A amplitude de possibilidades diagnósticas com diferentes implicações prognósticas faz com que a caracterização da queixa de dor deva ser bem detalhada. Localização, associada ou não ao abdome ou útero, característica e intensidade, duração e repetição, fatores de melhora ou piora, associação com contração uterina e associação com sangramento e perda de líquido são informações importantes.

O trabalho de parto se caracteriza pela dor em cólica associada à contração uterina, com duração próxima a 1 minuto, intervalos de 10 minutos e intensidade progressiva. Quando a dor for associada a contração uterina intensa, aguda, sem melhora ou intervalo, pode ser decorrente de complicação obstétrica, como descolamento prematuro de placenta.

O sangramento genital deve ser sempre investigado. Sangramentos agudos e vivos são frequentemente associados a condições adversas, mas são normais quando em pequena quantidade, escuros e misturados a muco cervical.

A rotura da bolsa amniótica desencadeia perda de líquido em grande volume. Nas gestações de termo, o líquido apresenta coloração esbranquiçada; líquido esverdeado (mecônio) ou sanguinolento indicam complicações fetais.

Exame físico

A avaliação das condições gerais da gestante deve ser feita preferencialmente em decúbito lateral esquerdo, a fim de evitar a compressão da veia cava pelo útero gravídico. Durante o terceiro trimestre, a gestante em posição supina faz com que o útero gravídico se apoie sobre a veia cava, obstruindo o fluxo em cerca de 25-30%, determinando hipotensão.

Devem ser avaliados frequência cardíaca e respiratória, pressão hemodinâmica e preenchimento capilar periférico. As modificações fisiológicas da gestação incluem discreto aumento da frequência cardíaca (aumento de 15 a 20 batimentos por minuto no terceiro trimestre) e redução dos níveis pressóricos (cerca de 10 a 15 mmHg) durante o segundo trimestre, com retorno aos níveis habituais no terceiro trimestre.

O volume sanguíneo aumenta progressivamente durante a gravidez, de maneira que durante o terceiro trimestre a gestante pode tolerar perdas sanguíneas de até 30% da volemia, com baixa repercussão da pressão sistólica. Os mecanismos compensatórios da gestante para preservar a circulação fetal são muito eficientes, no entanto, quando a hipotensão é severa, o comprometimento fetal é inevitável. Assim, em situações de perda volêmica, é importante superavaliar a perda sanguínea da gestante que se mantém hemodinamicamente estável, com pronta reposição volêmica.

É importante avaliar o tônus uterino, a presença de contrações, sua frequência e intensidade, perceber a movimentação fetal e, se possível, auscultar o batimento cardíaco fetal.

No atendimento extra-hospitalar, evita-se a realização de toque, bastando a observação dos genitais externos e a presença de saída de líquidos ou sangue. Observação de partes fetais demanda melhor avaliação, especialmente pela possibilidade de prolapso de cordão ou eminência do parto.

ABORDAGEM INICIAL

A anamnese e o exame físico devem ser rápidos, a fim de definir as condições gerais da gestante e seus parâmetros vitais, identificando, assim, as pacientes que necessitam de intervenções imediatas de reanimação. É importante lembrar que o melhor atendimento à mãe promoverá o melhor atendimento ao feto.

A gestante deve ser monitorada quanto a frequência cardíaca, pressão arterial e ventilação/oxigenação; o objetivo dessa monitoração é o de manter a estabilidade das condições ventilatórias e circulatórias da mãe até sua chegada ao local de atendimento médico-hospitalar adequado.

A oxigenação materna é fundamental para a oxigenação fetal, assim, o uso de cateter de oxigênio, máscara ou mesmo intubação deve ser considerado.

Acesso venoso adequado, geralmente com veia calibrosa, permite a reposição volêmica e manutenção de níveis pressóricos acima de 90 mmHg. O uso de drogas vasoativas (p. ex., dopamina, norepinefrina) para manutenção hemodinâmica deve ser considerado em último caso, por comprometer a circulação uteroplacentária.

A imobilização de gestantes com suspeita de trauma raquimedular deve ser feita de maneira habitual, porém a maca de transporte deve ser lateralizada para a esquerda em cerca de 15-20°, de modo a permitir o deslocamento do útero sobre a veia cava, especialmente em pacientes no terceiro trimestre de gestação.

TRABALHO DE PARTO

A maioria dos trabalhos de parto evolui de maneira naturalmente satisfatória, com baixo risco materno e fetal. No entanto, o atendimento em situação de emergência pode envolver complicações e eventos adversos que se desenvolvem inesperadamente. Compreender a evolução do trabalho de parto e identificar sinais de situações de risco é fundamental para a tomada de decisão quanto ao transporte da gestante para ambiente hospitalar, detectando se a iminência do parto limita essa opção. Ações no sentido de impedir a evolução natural do parto devem ser evitadas (p. ex., manter as pernas aproximadas) e, diante de sua inevitabilidade (p. ex., sensação de evacuação, visualização do polo cefálico no introito vaginal), deve-se proporcionar ambiente adequado, mantendo a paciente em local limpo e liberando-a para buscar a posição em que se sinta mais confortável, seja deitada ou em cócoras. Quando em decúbito dorsal, pode-se elevar a região lombar, afastar os joelhos e oferecer apoio firme aos pés, de modo a proporcionar ponto de apoio ao puxo do período expulsivo.

O uso de luvas, máscara, óculos de proteção e avental oferece àquele que auxilia o parto proteção para contato com sangue e secreções, além de contato adequado ao feto. Nessas situações, o principal papel do médico é o de evitar partos rápidos e explosivos, que podem comprometer o feto.

Após o nascimento, a laqueadura do cordão deve aguardar a parada de pulsação. Não há necessidade de fazê-lo rapidamente, a menos que o recém-nascido necessite manobras de reanimação.

Após certificar-se de que as vias aéreas estão patentes e a respiração ocorre adequadamente, o recém-nascido deve ser mantido aquecido, com envolvimento em manta, e entregue à mãe.

O cálculo do índice de Apgar deve ser realizado e anotado (Tabela 1).

A dequitação da placenta deve ocorrer espontaneamente, sem a necessidade de tração para acelerar o processo. Quando o processo de dequitação estiver ocorrendo, cabe ao emergencista envolver a placenta em compressa, ou equivalente, e torcê-la de maneira que as membranas se destaquem por completo e não haja retenção de tecidos placentários no útero. Caso não haja dequitação espontânea, o adequado é que a extração seja realizada em ambiente hospitalar. Não se deve tracionar a placenta ou comprimir em excesso o fundo uterino para que a dequitação ocorra.

O canal do parto poderá apresentar lacerações de pele e mucosa. Sangramentos locais são controlados com compressão. A região deve ser mantida limpa e coberta com compressa.

O escore de Malinas A (Tabela 2) permite a avaliação do estágio do trabalho de parto e a identificação do tempo esperado para o parto, considerando apenas parâmetros clínicos observacionais. Os parâmetros analisados são: número de partos vaginais anteriores, tempo decorrido do trabalho de parto, duração das contrações, tempo de intervalo entre as contrações e ocorrência da rotura da bolsa amniótica (perda de líquido). Desta forma, é

TABELA 1 Cálculo do índice de Apgar

Pontos	0	1	2
Frequência cardíaca	Ausente	< 100/min	> 100/min
Respiração	Ausente	Irregular/bradipneia	Forte/choro
Tônus muscular	Flácido	Flexão de pernas e braços	Movimento ativo/boa flexão
Cor	Cianose central/palidez	Cianose de extremidades	Rosado
Irritabilidade reflexa	Ausente	Algum movimento/careta	Espirro/choro

TABELA 2 Escore de Malinas A para estimar tempo de progressão do trabalho de parto até o nascimento

Pontos	0	1	2
Paridade	1	2	3 ou mais
Duração do trabalho de parto	< 3 h	3 a 5 h	> 6 h
Duração da contração	< 1 min	1 min	> 1 min
Intervalo entre contrações	> 5 min	3 a 5 min	< 3 min
Perda de líquido	Não	Recente	> 1 h

possível avaliar se haverá tempo adequado para o transporte da gestante até ambiente hospitalar adequado. Deve-se evitar que o parto ocorra durante o transporte.

Com somatório de pontos inferior a 5, haveria tempo para remoção; entre 5 e 7 pontos, o tempo até o parto seria curto e dependeria da distância a ser percorrida; acima de 7 pontos não se deveria promover a remoção, a não ser em veículo adequado para transporte e atendimento, como unidades de terapia intensiva móvel.

O escore de Malinas B correlaciona a determinação da dilatação do colo uterino e a paridade da paciente para estimativa do tempo até o parto (Tabela 3).

O tempo estimado para o transporte até o ambiente hospitalar, assim como as necessidades clínicas e obstétricas da paciente, devem ser considerados na tomada de decisão quanto ao local do parto.

O transporte de gestantes deve ser realizado com decúbito lateral esquerdo, preferencialmente, e oferta de oxigênio, quando possível.

SITUAÇÕES ESPECIAIS

Recomenda-se que a assistência ao parto não ocorra no ambiente pré-hospitalar, no entanto, haverá situações em que não será possível o transporte da gestante para local adequado ou situações de iminência do parto. Existem situações em que o desprendimento fetal apresenta demandas especiais, como nas apresentações pélvicas, ou não ocorre com facilidade, como nas distócias de ombro. É importante reconhecer essas situações críticas e saber empregar algumas manobras que possam resolvê-las.

Parto pélvico

O ambiente adequado para parto vaginal pélvico é o hospitalar, por conta de possíveis complicações e necessidade de manobras obstétricas.

Na iminência do parto, devem-se evitar manobras de tração de partes fetais ou mobilizações desnecessárias do feto, para que não haja deflexão da cabeça e comprometimento dos mecanismos naturais de desprendimento fetal. Ao contrário, deve-se realizar contratração sobre o polo pélvico com a mão espalmada para limitar a saída. Essa manobra permite que as contrações uterinas comprimam o feto de maneira que o polo cefálico fique mais bem posicionado para o posterior desprendimento.

O mecanismo do parto pélvico implica a exteriorização do diâmetro bitrocantérico fetal em variedade oblíqua e após rotação em 45°. Nesse momento, a rotação do tronco fetal deverá ser no sentido do dorso se posicionar anteriormente – voltado para o pube da gestante. Caso a rotação esteja ocorrendo no sentido inverso, o profissional deve corrigir e direcionar, durante as contrações, a rotação para o sentido de dorso anterior.

Após o desprendimento do polo pélvico, deve-se proceder à tração cuidadosa do cordão umbilical, a fim de formar alça que permita melhor circulação para o feto. A progressão da descida ocorre com rotação para um dos oblíquos da pelve e desprendimento da cintura escapular. Caso o feto permaneça em posição oblíqua, sem o desprendimen-

TABELA 3 Escore de Malinas B para estimar tempo de progressão do trabalho de parto até o nascimento

Dilatação	1 parto	2 partos	Multípara
5 cm	4 h	3 h	1 h 30 min
7 cm	2 h	1 h	30 min
9 cm	1 h	30 min	Parto
Completa	Parto	Parto	Parto

to espontâneo dos membros superiores, é possível haver distócia de ombros. Nesse caso, será necessário realizar rotação ventrodorsal em 180° para posicionamento do ombro no oblíquo contralateral e liberação do membro superior; seguida de nova rotação no sentido inverso, em 90°, para liberação do outro membro e reposicionamento do dorso fetal em direção anterior.

Para o desprendimento cefálico, apoia-se o tórax fetal com as mãos, os polegares sobre clavículas e os outros dedos sobre as escápulas, realizando movimento de anteriorização do dorso fetal em direção ao pube materno. Essa manobra, conhecida como manobra de Bracht, favorece o hipomóclio fetal sob o púbis e o desprendimento do polo cefálico por flexão.

A gestante também pode ser posicionada em genupeitoral ou em quatro apoios (mãos, joelhos), com afastamento das pernas. Nessa posição, ocorre a natural hiperflexão das pernas para melhor adequar o eixo pélvico e ampliar o estreito obstétrico; assim, a própria gravidade auxilia que o tronco fetal se anteriorize e se direcione para o hipogástrio. Cabe ao profissional oferecer a contratração inicial – conforme descrito anteriormente – e apoiar a saída do polo pélvico com formação da alça de cordão.

Os recém-nascidos de parto pélvico têm maior possibilidade de necessitarem manobras de reanimação. A equipe deverá estar preparada para oferecer suporte, como ventilação e aquecimento.

Distócia bisacromial (ombro)

Ocorre quando não há desprendimento bisacromial após o desprendimento do polo cefálico devido ao encravamento do ombro anterior acima do pube. As complicações maternas envolvem lacerações do canal do parto, rotura uterina, atonia uterina, hemorragia e disjunções pélvicas; enquanto o feto pode apresentar lesões do plexo braquial, fratura de clavícula e úmero, encefalopatia e morte.

Os principais fatores de risco são macrossomia fetal, diabetes, obesidade e período expulsivo prolongado. A avaliação adequada do tamanho fetal e da bacia são elementos importantes na profilaxia durante a condução do trabalho de parto.

A possibilidade da distócia deve ser considerada quando se observa que o polo cefálico apresenta progressão e recuo durante as contrações e seus intervalos (sinal da tartaruga), ou ainda quando o polo cefálico se desprende, a face fetal se torna pletórica, há dificuldade em abaixar e erguer os ombros e o desprendimento do corpo não ocorre após 1 minuto.

As manobras para desprendimento devem ser realizadas de maneira conjunta, geralmente com necessidade de auxiliares. É fundamental que se evite tração excessiva no polo cefálico e compressão do fundo uterino.

Devem-se realizar episiotomia ampla e o esvaziamento da bexiga. Inicia-se pela manobra de McRoberts – hiperflexão e abdução das coxas da gestante para retificação da lordose lombar materna na tentativa de ampliar o estreito obstétrico a facilitar a liberação do ombro. Conjuntamente, também se realiza a manobra de Rubin – pressão contínua e vigorosa suprapúbica, feita com o punho do auxiliar, para comprimir o ombro fetal e direcionar a rotação do diâmetro bisacromial e do diâmetro sagital para o diâmetro obliquo, mais amplo. Segue-se o desprendimento do ombro posterior utilizando a manobra de Jacquemier, na qual a mão do obstetra é introduzida no canal de parto, pelo dorso fetal, de maneira a alcançar o antebraço posterior, que é deslizado pela face anterior do tórax fetal, até ser desprendido; desta forma, o diâmetro bisacromial é reduzido e o abaixamento do tronco fetal promoverá a liberação do ombro anterior. Na eventualidade de ocorrer o desprendimento do ombro anterior, pode-se apoiar o polo cefálico e o braço desprendido com as mãos, enquanto um auxiliar roda o dorso fetal em 180° para que o braço desprendido fique anterior e o ombro impactado rode para a concavidade sacra, possibilitando assim a liberação, da mesma forma que o descrito para o braço já liberado.

Também é possível rodar a paciente da posição dorsal para a genupeitoral, o que configura manobra de Matthes. Nessa posição, a hiperflexão da coxa ocorre naturalmente e a manobra de Jacquemier, previamente descrita, é mais facilmente realizável. Outra manobra que pode ser executada é a tentativa de fratura da clavícula anterior por compressão de sua porção média, nem sempre fácil de ser realizada. Quando em ambiente hospitalar e sob anestesia, pode-se tentar a manobra de Zavanelli, com relaxamento medicamentoso uterino (p. ex., terbutalina) e elevação da apresentação fetal para o nível das espinhas ciáticas, com posterior realização de cesárea.

Prolapso de cordão

Acidentes com cordão umbilical são pouco frequentes, mas com elevados riscos para o feto. O prolapso de cordão umbilical, com a rotura da bolsa amniótica, pode ocorrer lateralmente à apresentação (laterocidência) ou localizar-se à frente da mesma (procidência). Eventualmente, durante o exame obstétrico em pacientes com a bolsa amniótica íntegra, pode-se identificar o cordão pulsando à frente da apresentação, sinal claro de que não se deve realizar ou aguardar a rotura da bolsa.

Quando o cordão se prolapsa à frente da apresentação, cefálica ou pélvica, poderá ocorrer sua compressão e obstrução, com bloqueio da circulação fetoplacentária, hipóxia fetal e óbito eventual. Trata-se de emergência obstétrica com necessidade de intervenção imediata e parto cesárea. Pode ser diagnosticado pela visão direta do cordão na vagina ou projetando-se além do introito, ou ser inferido pelo aparecimento de bradicardia fetal abrupta com a rotura amniótica. Assim que identificado, deve-se proceder à elevação da apresentação fetal através do toque vaginal, com os dedos indicador e médio do examinador no interior da vagina, elevando o polo cefálico para evitar a compressão. Essa manobra deve ser mantida até a resolução do parto. A paciente poderá ser mantida em posição de Trendelenburg ou genupeitoral ou em decúbito lateral contrário ao lado do prolapso. A sondagem vesical com enchimento de volume entre 500 e 700 mL faz com que a bexiga cheia auxilie em manter a apresentação elevada. Durante o período de elevação da apresentação, o cordão deverá ser mantido umidificado e no interior da vagina, com muito cuidado para que a manipulação não estimule espasmo e obstrução.

Quando houver óbito fetal ou inviabilidade fetal, o parto poderá ser ultimado por via vaginal.

Doença hipertensiva da gravidez (pré-eclâmpsia/eclâmpsia)

A doença hipertensiva da gravidez é uma complicação que acomete cerca de 10% das gestantes e apresenta elevada mortalidade materno-fetal. Desenvolve-se a partir da 20ª semana de gestação, sendo fatores de risco os extremos de idade, antecedente de hipertensão arterial, diabetes e doença renal.

As principais complicações envolvem convulsão (eclâmpsia), hemorragia do sistema nervoso central, coma, ou ainda comprometimento da função hepática e do sistema de coagulação (síndrome HELP) – situações de elevada mortalidade materna e fetal. A evolução do quadro hipertensivo pode ocorrer inclusive no puerpério imediato.

O atendimento pré-hospitalar não permite definir o diagnóstico, mas este deve ser suspeitado em gestantes com queixa de cefaleia, dor no hipocôndrio direito, dificuldade respiratória, distúrbios visuais, escotomas, náusea e vômitos.

Nessa situação, o diagnóstico é corroborado pelos achados clínicos de edema, níveis pressóricos acima de 140 por 90 mmHg, taquicardia, taquipneia, estertores pulmonares e confusão mental.

Deve-se prover assistência respiratória com cateter de oxigênio e acesso venoso adequado, mas com reposição volêmica cuidadosa pelo risco de edema pulmonar e cerebral. A ocorrência de vômitos favorece aspiração de conteúdo gástrico. A paciente deve ser transportada em decúbito lateral esquerdo. Estímulos sonoros e visuais podem desencadear crise convulsiva e, portanto, evita-se o transporte com uso de sirenes, luzes e movimentação rápida.

O principal agente para controle da hipertensão é o sulfato de magnésio, que exige ambiente hospitalar para sua adequada administração e controle dos efeitos colaterais.

Esquema de Pritchard

Dose de ataque:

- 4 g por via endovenosa lenta (8 mL de sulfato a 50% + 12 mL de água destilada em 4 minutos).
- Adicionar 10 g por via intramuscular (10 mL de sulfato a 50% em cada glúteo, com agulha de 10 cm e calibre 20).

Dose de manutenção:

- 5 g (10 mL a 50%) por via intramuscular a cada 4 horas, alternando os glúteos.

Em caso de recorrência de convulsão, repetir uma dose por via endovenosa de 2 g (4 mL de sulfato a 50%). Esse esquema deve ser mantido por 24 horas após o parto.

Esquema de Zuspan

Dose de ataque:

- 4 g por via endovenosa lenta (8 mL de sulfato a 50% + 12 mL de água destilada em 4 minutos).

Dose de manutenção:

- 1 g/h a 2 g/h por via endovenosa (10 mL de sulfato a 50% + 500 mL de SG 5% para correr a cada 5 h).

Em caso de recorrência de convulsão, repetir uma dose por via endovenosa de 2 g (4 mL de sulfato a 50%). Esse esquema deve ser mantido por 24 horas após o parto.

Medicamentos que podem ser utilizados no controle inicial da crise hipertensiva incluem nifedipina 5 mg sublingual ou hidralazina 5 a 10 mg parenteral a cada 20 minutos, até dose máxima de 40 mg.

As crises convulsivas costumam ser autolimitadas, restringindo-se o emprego de benzodiazepínico parenteral para seu controle. O tratamento adequado é a administração de sulfato de magnésio, que deverá ser realizada em ambiente hospitalar.

Descolamento prematuro de placenta (DPP)

O DPP decorre da separação parcial ou total da placenta, normalmente em gestações com mais de 20 semanas, antes da expulsão fetal. Ocorre com maior frequência em pacientes com síndromes hipertensivas, trombofilias, traumas abdominais e consumo de drogas como cocaína.

Apesar de poder ocorrer, raramente, de maneira assintomática, o quadro clínico clássico do DPP é de dor abdominal aguda, hipertonia uterina e sangramento vaginal escurecido. Quando o sangramento não é exteriorizado, pode-se observar o aumento progressivo da altura uterina, instabilidade hemodinâmica e sinais de coagulação intravascular disseminada (petéquias, equimoses, hematomas). O descolamento proporciona sofrimento fetal e óbito. Dessa forma, toda gestante com suspeita de DPP deve ser hospitalizada e ter o diagnóstico confirmado para conduta obstétrica.

Essas pacientes devem ser transportadas com monitorização hemodinâmica e ser aquecidas. Também lhes devem ser garantidos acesso venoso calibroso, reposição volêmica, reserva de hemoderivados, sondagem vesical e oxigenação.

Atenção para o risco de desenvolvimento de DPP em gestantes vítimas de acidentes, com desaceleração rápida.

Placenta prévia (PP)

A PP constitui um importante diagnóstico diferencial para sangramento genital em gestantes de segundo e terceiro trimestre, ocorrendo quando a inserção da placenta ocorre próxima ao canal cervical, aproximando-se marginalmente e recobrindo-o parcial ou totalmente. Nessa situação, contrações uterinas ou mesmo movimentação fetal podem causar sangramentos.

Os principais fatores de risco incluem ascendência africana, maior idade materna, cesárea prévia e curetagem uterina prévia.

Contrariamente ao sangramento do DPP, na PP o sangramento costuma ser mais vívido, vermelho, indolor, com pouca ou nenhuma contração uterina e poderá ser intenso a ponto de ocasionar instabilidade hemodinâmica. O toque vaginal não deve ser realizado.

Pacientes nessa condição devem ser transportadas com acesso venoso calibroso, reposição volêmica, aquecidas e com oxigênio.

Aborto

As perdas gestacionais espontâneas de primeiro trimestre raramente determinam instabilidade hemodinâmica, apesar da possibilidade de associação com cólica, perda de coágulos ou mesmo produtos conceptuais. A dor abdominal geralmente é em projeção de hipogástrio, com irradiação lombar, perineal. Raramente se associa a sinais clínicos de peritonismo.

Quando associado a infecção, o sangramento poderá ser acentuado e a instabilidade hemodinâmica poderá ocorrer. Atenção para a possibilidade de abortos provocados nos casos em que há sinais de infecção ou perda volêmica mais acentuada. Perdas mais tardias podem apresentar sangramento mais intenso.

Pacientes nessa condição devem ser transportadas com acesso venoso calibroso e reposição volêmica adequada, além de aquecimento corporal e suporte de oxigênio. É importante manter fralda ou equivalente, que permita quantificar a perda sanguínea. Se possível, o material eliminado deverá ser encaminhado para o hospital, de modo a permitir análise, se necessário.

Gravidez ectópica

Trata-se da gravidez que se desenvolve com implantação e desenvolvimento ovular em local distinto da cavidade endometrial, frequentemente na tuba.

O desenvolvimento da placenta inadequadamente inserida em local que não o útero faz com

que, em algum momento, haja sangramento intenso para o interior da cavidade peritoneal e choque hipovolêmico de rápida instalação.

A gravidade dessa situação faz com que essa hipótese diagnóstica deva ser considerada no atendimento de mulheres em idade fértil que apresentem queixa de dor aguda abdominal e/ou pélvica, com ou sem instabilidade hemodinâmica, sangramento genital e atraso menstrual.

O transporte dessas pacientes deve ser feito considerando a possibilidade de a instabilidade hemodinâmica se instalar rapidamente. Assim, deve-se proporcionar a elas acesso venoso calibroso, reposição volêmica, aquecimento e suporte de oxigênio.

Trauma

A gestante vítima de trauma deve ser atendida conforme os protocolos assistenciais adequados a essa situação. A prioridade é para assistência à gestante, com ventilação, circulação e vias aéreas.

A coluna deve ser protegida e imobilizada como usual. Gestantes de 3º trimestre devem ser transportadas com a maca em angulação lateral de cerca de 20º, simulando o decúbito lateral esquerdo necessário para a descompressão da veia cava.

As alterações hemodinâmicas da gravidez favorecem que a perda sanguínea apresente repercussão hemodinâmica desproporcionalmente melhor que o esperado, fazendo com que situações de choque não sejam inicialmente percebidas.

As alterações do trato digestivo, que tendem a gerar lentidão, fazem com que haja maior frequência de estase gástrica, a qual, aliada ao volume uterino em gestações mais adiantadas, favorece regurgitação e aspiração.

Os traumas desacelerativos também favorecem o descolamento de placenta.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Bogner G, Strobl M, Schausberger C, Fischer T, Reisenberger K, Jacobs VR. Breech delivery in the all fours position: a prospective observational comparative study with classic assistance. J Perinat Med. 2015 Nov;43(6):707-13.
2. Butori JB, Guiot O, Luperon JL, Janky E, Kadhel P. Évaluation de l'imminence de l'accouchement inopiné extra-hospitalier en Guadeloupe: expérience du service médical d'urgence et de réanimation de Pointe-à-Pitre. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2014 Mar;43(3):254-62.
3. Ghosh MK. Breech presentation: evolution of management. J Reprod Med. 2005 Feb;50(2):108-16.
4. Mendez-Figueroa H, Dahlke JD, Vrees RA, Rouse DJ. Trauma in pregnancy: an updated systematic review. Am J Obstet Gynecol. 2013 Jul;209(1):1-10.
5. Sentilhes L, Sénat MV, Boulogne AI, Deneux-Tharaux C, Fuchs F, Legendre G, et al. Dystocie des épaules: recommandations pour la pratique clinique – Texte court. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2015 Dec;44(10):1303-10.
6. Zugaib M. Protocolos assistenciais, clínica obstétrica FMUSP. 5. ed. São Paulo: Atheneu; 2015.

Seção XVI

Emergências dermatológicas

117

Dermatoses agudas

Marcella Soares Pincelli
Ana Lúcia Monteiro Guimarães
Marcello Menta Simonsen Nico

Pontos importantes

- O herpes-zóster ocorre devido à reativação do vírus varicela-zóster (herpes-vírus tipo 3 ou HHV-3) latente, geralmente anos após a primoinfecção (varicela).
- É uma doença comum: estima-se que 10-20% das pessoas terão um episódio ao longo da vida.
- O quadro clínico é caracterizado por dor neuropática unilateral, que precede o surgimento de lesões cutâneas, caracterizadas por vesículas agrupadas sobre base eritematosa, no trajeto de um ou mais dermátomos.
- O diagnóstico é eminentemente clínico, e em caso de dúvida diagnóstica, deve haver confirmação com exame citológico ou histopatológico.
- A transmissão do HHV-3 ocorre através da inalação de gotículas de indivíduos com varicela ou por contato direto com a secreção das vesículas de paciente com varicela ou com herpes-zóster.
- Os principais fatores de risco para a reativação do vírus são: idade avançada, imunossupressão, trauma local e malignidade (principalmente hematológica).
- A internação hospitalar é indicada em indivíduos imunossuprimidos ou com formas graves da doença.
- A vacina para herpes-zóster é aprovada a partir dos 50 anos de idade.
- A erisipela e a celulite são piodermites (infecções bacterianas por germes piogênicos da pele), e se diferenciam por características clínicas e de profundidade de envolvimento da pele.
- A erisipela geralmente tem evolução aguda e é causada predominantemente por *Streptococcus pyogenes* do grupo A. A celulite tem evolução subaguda ou crônica e é causada predominantemente por *Streptococcus pyogenes* do grupo A ou *Staphylococcus aureus*.
- Os fatores de risco são obesidade, ruptura de barreira cutânea (por trauma, tinea pedis, úlcera venosa, picadas de insetos), edema crônico (insuficiência venosa periférica, alteração linfática) e imunossupressão.
- O furúnculo e o antraz são piodermites que acometem os folículos pilosos.
- São causados por infecção por *Staphylococcus aureus*.

HERPES-ZÓSTER

Introdução

O herpes-zóster é uma dermatose neurocutânea causada pelo vírus varicela-zóster (HHV-3). Acomete cerca de 10 a 20% da população e ocorre mais comumente em adultos e idosos que tiveram infecção prévia pelo HHV-3, cuja apresentação clínica da primoinfecção é a varicela. A neuralgia pós-herpética é a principal sequela decorrente desta dermatose. O HHV-3 pode ser transmitido através do contato do indivíduo não previamente imunizado com a secreção das vesículas do hospedeiro.

Etiologia e fisiopatologia

O HHV-3 é um DNA-vírus causador de duas doenças: a varicela e o herpes-zóster. A infecção pelo HHV-3 ocorre por via inalatória ou pelo contato com a secreção de um hospedeiro com varicela ou com herpes-zóster. O vírus, então, se dissemina por via hematogênica, até os gânglios nervosos e a pele, gerando o quadro de primoinfecção, que é a varicela, caracterizada por vesículas e crostas, em diferentes estágios de evolução, difusas pelo corpo e que ocorre mais comumente na infância. Após a resolução do quadro de varicela, o vírus

permanece latente nos gânglios sensoriais dorsais e nos gânglios sensoriais dos nervos cranianos e pode se reativar décadas após a primoinfecção. Em situações de imunidade celular específica para o HHV-3 reduzida há a reativação do vírus e o surgimento de lesões de herpes-zóster. As lesões cutâneas surgem pela multiplicação do vírus nos queratinócitos. Nos nervos, o vírus se replica na raiz dorsal do gânglio sensitivo, gerando inflamação neural e necrose. Consequentemente, o principal sintoma é a dor tipo neurítica, e a principal sequela é neuralgia pós-herpética.

Fatores de risco

O principal fator de risco para o herpes-zóster é a imunodepressão, principalmente em indivíduos com SIDA, com neoplasias hematológicas, transplantados e doentes submetidos a corticoterapia e quimioterapia. Trauma local e radioterapia favorecem a reativação local do HHV-3.

Achados clínicos

O quadro de herpes-zóster se inicia com pródromo aproximadamente 2 dias antes da erupção cutânea. Nessa fase pode haver prurido, parestesia ou dor neurítica, unilateral, em faixa, e que pode simular outras doenças, dependendo do local acometido, como infarto agudo do miocárdio, litíase renal, pancreatite ou lombociatalgia.

O quadro cutâneo se inicia com vesículas agrupadas sobre base eritematosa, distribuídas no trajeto de um dermátomo (Figura 1). Essas vesículas evoluem para erosões e crostas em aproximadamente 7 dias. É possível o aparecimento de algumas lesões fora do segmento acometido, mesmo em indivíduos imunocompetentes.



FIGURA 1 Herpes-zóster.

Raramente pode haver comprometimento de fibras motoras, ocorrendo, assim, paralisia facial, assimetria da musculatura abdominal ou retenção urinária.

Nos pacientes imunossuprimidos podem ocorrer formas atípicas: hemorrágicas, necróticas, disseminadas, persistentes ou recidivantes.

O chamado zóster *sine herpete* é uma forma rara caracterizada pela sintomatologia neural sem o surgimento de lesões cutâneas.

Complicações

A principal complicação é a neuralgia pós-herpética, caracterizada por dor na região da pele acometida pelo herpes-zóster com duração superior a 3 meses após o episódio. É mais comum em pacientes idosos, sendo importante causa de morbidade em geriatria.

A síndrome de Ramsay-Hunt ocorre em indivíduos com zóster no gânglio geniculado do nervo facial, e se caracteriza por lesões cutâneas no canal auditivo, otalgia, paralisia facial e dormência da parte anterior da língua.

Dentre as complicações oculares estão conjuntivite, episclerite, ceratite e irite. O sinal de Hutchinson é caracterizado por lesões na ponta nasal, que sugerem herpes-zóster do ramo oftálmico do nervo trigêmeo por acometimento do nervo nasociliar, com potencial comprometimento corneano.

Podem ocorrer complicações neurológicas, entre elas meningite asséptica, encefalite e mielite, e infecção bacteriana secundária é comum.

Exames complementares

O diagnóstico de herpes-zóster é clínico e o médico emergencista, em caso de dúvida diagnóstica, deve referenciar o paciente para serviço com médico dermatologista, que está apto a realizar a propedêutica laboratorial adequada. Os principais exames são o citológico de Tzanck e a biópsia de pele com exame histopatológico. O primeiro consiste na avaliação do esfregaço da base da vesícula, cuja presença de células gigantes multinucleadas com alterações citopáticas virais favorece o diagnóstico de infecção herpética. O exame histopatológico demonstra a presença de vesícula intraepidérmica e

degeneração balonizante dos queratinócitos. A pesquisa do antígeno viral por PCR também pode ser utilizada.

Diagnósticos diferenciais

Na fase que precede o surgimento de lesões cutâneas, o diagnóstico diferencial pode ser feito com outras situações dolorosas, como infarto agudo do miocárdio, litíase renal, cólica biliar, neuralgia do trigêmeo, compressão de nervos espinhais, infecções dentárias, pancreatite e lombociatalgia. Na fase clínica, pode ser feito diferencial com herpes simples, fitofotodermatose, reações de hipersensibilidade a picada de insetos, impetigo bolhoso e dermatite de contato localizada. Nos quadros extensos, há diferencial com varicela, doenças bolhosas autoimunes, eritema polimorfo e farmacodermias.

Tratamento

O tratamento do herpes-zóster deve ser realizado precocemente, em até 72 horas do início do quadro, a fim de prevenir sequelas como a neuralgia pós-herpética. As drogas de escolha são aciclovir, valaciclovir ou famciclovir. As doses utilizadas são aciclovir 800 mg 5 x/dia, famciclovir 1 g de 12 em 12 horas, ou valaciclovir 1 g de 8 em 8 horas por 7 a 10 dias. Pacientes com insuficiência renal devem ter a dose ajustada de acordo com o seu *clearance* de creatinina. Os pacientes com herpes-zóster devem evitar contato com gestantes, neonatos prematuros, pessoas suscetíveis a varicela e imunossuprimidos.

O controle álgico deve ser feito de acordo com a intensidade da dor, com anti-inflamatórios não hormonais, analgésicos simples e opioides fracos (tramadol e codeína). O uso de corticoterapia concomitante ao antiviral, para prevenção de neuralgia pós-herpética, é controverso na literatura.

A neuralgia pós-herpética deve ser abordada de forma multidisciplinar, e seu tratamento deve ser otimizado de acordo com o grau de dor do paciente. Anticonvulsivantes (pregabalina, gabapentina), antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina), anestésicos tópicos, capsaicina tópica, fisioterapia, psicoterapia ou outros procedimentos podem ser considerados, e seu uso pode ser avaliado em conjunto com um grupo de especialistas em dor, em ambiente ambulatorial.

A vacina para herpes-zóster disponível no Brasil é feita de vírus vivo atenuado e é aprovada a partir dos 50 anos de idade. A vacinação em imunossuprimidos deve ser avaliada caso a caso. Em pacientes que já tiveram herpes-zóster e que não tenham tomado a vacina, recomenda-se aguardar um ano após o episódio agudo para a sua aplicação.

Indicações de internação e seguimento

É indicada internação hospitalar em indivíduos que apresentam complicação ocular, complicação neurológica (meningite, encefalite, mielite), dificuldade de controle de dor e herpes-zóster disseminado em indivíduo imunossuprimido. Nesses casos, é indicado tratamento endovenoso com aciclovir na dose de 10 mg/kg por dia de 8 em 8 horas por 7 a 10 dias. Os pacientes devem estar em isolamento respiratório até a evolução das vesículas a lesões crostosas.

ERISIPELA E CELULITE

Introdução e definições

A erisipela e a celulite são quadros cutâneos comuns e afetam cerca de 2:1.000 indivíduos ao ano. São dermatoses infecciosas, causadas por bactérias que penetram na pele por solução de contiguidade, principalmente os estreptococos beta-hemolíticos do grupo A, como o *Streptococcus pyogenes*. Outras bactérias podem ser responsáveis pelo quadro, como *Haemophilus influenzae* em crianças com erisipela na face ou *Staphylococcus aureus* em pacientes com celulite.

A Tabela 1 identifica as principais características que diferenciam a celulite da erisipela.

Etiologia e fisiopatologia

A erisipela é uma infecção cutânea causada predominantemente pelo *Streptococcus pyogenes* que atinge a derme superficial e os vasos linfáticos superficiais, sendo por isso também chamada de dermolinfangite estreptocócica. A celulite é causada por infecção bacteriana por estreptococos beta-hemolíticos do grupo B, incluindo o *Streptococcus pyogenes* e pelo *Staphylococcus aureus*, na derme profunda e na hipoderme. Em alguns casos, a celulite pode tornar-se superficial e a erisipela, profunda, o que torna difícil a distinção do quadro em uma entidade única.

A infecção ocorre através da inoculação do patógeno na pele por contiguidade, através da ruptura da barreira cutânea, por trauma, *tinea pedis*, úlcera venosa, picadas de insetos ou por via hema-

TABELA 1 Quadro comparativo entre erisipela e celulite

	Erisipela	Celulite
Profundidade	Derme superficial + vasos linfáticos superficiais (dermolinfangite estreptocócica)	Derme profunda + hipoderme
Clínica	Eritema, edama, bordas nítidas, lesão elevada Comuns sintomas sistêmicos Evolução aguda	Eritema, edema, bordas mal delimitadas Apenas sintomas locais Evolução subaguda/crônica
Agentes	*S. pyogenes* do grupo A * Muito raro *S. aureus*	*Streptococcus pyogenes* do grupo A e *Staphylococcus aureus*
Tratamento	1ª escolha: penicilina G procaína 400.000-800.000 unidades IM 2 x/dia ou penicilina cristalina 200.000U/kg/dia IM ou EV 4/4 h por 10 a 14 dias Alternativa: ▪ Ambulatorial: cefalexina 1 g 6/6 h por 7-14 dias ou amoxicilina 500 mg 8/8 h por 7-14 dias ▪ Internado: cefazolina 1 g EV 8/8 h por 7-14 dias ou ceftriaxona 1 g EV 12/12 h por 7-14 dias	▪ Ambulatorial: cefalexina 1 g 6/6 h por 7-14 dias ▪ Internado: oxacilina 2 g EV 4/4 h por 7-14 dias

togênica, sendo esta última via mais comum em indivíduos imunossuprimidos.

Fatores de risco

São fatores de risco para celulite e erisipela condições na qual há propensão à inoculação dos patógenos bacterianos, através de rupturas da barreira cutânea, como: trauma; úlceras de membros inferiores; infecções fúngicas, como onicomicoses e *tinea pedis*; infecções virais, como herpes-zóster e condições que propiciam a manutenção e cronicidade do quadro, como obesidade, insuficiência venosa periférica, diabetes e história de erisipela e/ou celulite de repetição e imunossupressão.

Achados clínicos

A erisipela é caracterizada por placas de eritema, edema, com bordas nítidas, predominantemente nos membros inferiores, mas que também podem atingir outras áreas, como face e membros superiores (Figura 2). Há dor e calor associados e podem surgir vesículas e bolhas, além de linfadenopatia satélite. A evolução da erisipela é aguda e são comuns sintomas sistêmicos, como febre e mal-estar.

A celulite é caracterizada por eritema e edema e, por ter acometimento profundo na hipoderme, apresenta bordas mal delimitadas. Em geral, não há nenhum ou há poucos sintomas sistêmicos associados. A evolução é de subaguda a crônica.

Em muitos casos, é difícil definir se se trata de celulite ou erisipela, uma vez que as condições que predispõem à erisipela facilitam a cronicidade do quadro.



FIGURA 2 Erisipela da face.

Exames complementares

O diagnóstico de celulite/erisipela é clínico e na maioria das vezes dispensa exames complementares diagnósticos. Os exames para a detecção do patógeno, como aspirado de bolhas ou cultura da biópsia da pele, apresentam baixa sensibilidade e podem apresentar positividade para bactérias comensais, por contaminação. A hemocultura tem baixa positividade.

Diagnóstico diferencial

São diagnósticos diferenciais de erisipela e celulite nos membros inferiores o eritema nodoso, as pani-

culites não infecciosas, a trombose venosa profunda, as tromboflebites, o erisipeloide e a fasciite necrotizante. Na face, podem ser confundidas com dermatite de contato, herpes-zóster, rosácea, lúpus eritematoso, dermatomiosite e angioedema.

Tratamento

O tratamento de primeira linha da erisipela é a penicilina. Pode ser feito com penicilina procaína 400.000 a 800.000 unidades IM 2 x/dia, ou penicilina cristalina 200.000 unidades por quilo por dia, divididas em doses a cada 4 horas, por 10 a 14 dias. Se o paciente for alérgico a penicilinas, sugere-se o uso da clindamicina. Como alternativa, pode-se optar, em pacientes ambulatoriais, pela cefalexina 1 g a cada 6 horas ou amoxicilina 500 mg a cada 8 horas por 7 a 14 dias ou, em caso de internação, cefazolina 1 g EV a cada 8 horas por 7 a 14 dias, ou ceftriaxona 1 g EV a cada 12 h por 7 a 14 dias.

Pacientes com celulite em regime ambulatorial de tratamento podem receber cefalexina 1 g a cada 6 horas por 7 a 14 dias e, em vigência de internação, optar por oxacilina 2 g EV a cada 4 horas por 7 a 14 dias. Se houver ausência de melhora após 48 horas de antibioticoterapia via oral, há indicação de internação hospitalar e ampliação do espectro da antibioticoterapia. Deve-se orientar repouso e elevação dos membros durante a vigência do tratamento.

Indicações de internação, terapia intensiva e seguimento

É indicada internação em pacientes que apresentam sinais de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) (febre > 38°C, hipotensão, taquicardia), progressão rápida do eritema, ausência de melhora após 48 horas de antibioticoterapia via oral, proximidade da infecção a próteses, celulite na face e pacientes imunocomprometidos. Solicitar hemocultura se houver toxicidade sistêmica, acometimento extenso, comorbidades, mordedura de animal, celulite persistente.

Em pacientes com celulite/erisipela de repetição, é recomendável, no seguimento, orientar meias elásticas e elevação dos membros inferiores, além de administração de penicilina benzatina 1.200.000 UI intramuscular a cada 21 dias, ou sulfametoxazol-trimetropim, para fins de prevenção de novos quadros infecciosos.

FURÚNCULO E ANTRAZ

Introdução e definições

O furúnculo é um nódulo inflamatório, eritematoso, doloroso, resultante da infecção principalmente estafilocócica do folículo piloso e da glândula sebácea anexa. A coleção contígua de furúnculos é chamada de antraz (na literatura americana, carbúnculo) – não confundir tal denominação com aquela pela infecção pelo *Bacillus anthracis*.

Etiologia e fisiopatologia

O furúnculo e o antraz são processos de foliculite com perifoliculite necrosante causados pelo *Staphylococcus aureus*. O material necrótico e a supuração são fonte de contágio para o próprio paciente e para contactantes e profissionais de saúde, podendo então ocorrer furunculoses de repetição, surtos familiares e comunitários. Há preocupação especial em relação ao *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente de comunidade, cuja infecção, cada vez mais prevalente no mundo, se manifesta primariamente na pele e, mais comumente, como furúnculos.

Fatores de risco

A furunculose, que são furúnculos múltiplos e recorrentes, ocorre em geral em indivíduos saudáveis, mas fatores predisponentes incluem: diabetes, obesidade, desnutrição, má higiene e imunossupressão.

Achados clínicos

Nódulo eritematoso, doloroso, quente, que se inicia ao redor do folículo piloso com evolução para supuração e necrose, com posterior eliminação do tecido necrosado do centro do folículo, que é o carnegão; há, então lenta reparação do processo, que evolui com uma cicatriz (Figura 3). O indivíduo pode ter um único ou múltiplos furúnculos, que podem estar presentes simultaneamente ou no decorrer de semanas ou meses (furunculose de repetição). O antraz é uma confluência de furúnculos que se estendem profundamente no tecido celular subcutâneo, e cuja superfície apresenta múltiplos orifícios que drenam pus e ulceram (Figura 4). Ocorre em áreas da pele mais espessas, como nuca, dorso e coxas, podendo haver manifestações sistêmicas associadas, como febre e mal-estar. É mais comum em diabéticos e imunossuprimidos.



FIGURA 3 Furúnculo.



FIGURA 4 Antraz.

Exames complementares

O diagnóstico é feito através do exame dermatológico. Exame bacteriológico com antibiograma da secreção purulenta auxiliam nos casos de suspeita de furunculose por *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente.

Diagnóstico diferencial

Os diagnósticos diferenciais são miíase furunculoide, hidradenite supurativa e acne cística.

Tratamento

Compressas mornas duas vezes ao dia até ocorrer liquefação e eliminação do carnegão. O furúnculo não deve ser drenado cirurgicamente, pois não se trata de simples abscesso de conteúdo purulento. A antibioticoterapia sistêmica, em casos que não são suspeitos de infecção por *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente, pode ser feita com cefalexina 1 g a cada 6 horas, por pelo menos 7 dias.

Descolonização com antibiótico tópico na região nasal e perianal deve ser realizada nos doentes e nos contactantes. Em caso de infecção por *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente, o paciente deve ser submetido a isolamento de contato, e a terapêutica deve ser guiada através do antibiograma, e as opções incluem vancomicina, teicoplanina e linezolida, entre outras.

Indicações de internação e seguimento

Múltiplos furúnculos ou antraz grave em indivíduos idosos, diabéticos ou imunocomprometidos são indicações de internação para tratamento endovenoso.

Outras dermatoses graves

Doenças dermatológicas graves, porém de caráter crônico e que, eventualmente, sofrem agudização, como as dermatoses bolhosas autoimunes, as eritrodermias e os linfomas cutâneos, podem ser causas de consulta ao pronto-socorro. No entanto, esses casos, por necessitarem de propedêutica laboratorial específica, devem ser adequadamente encaminhados ao dermatologista.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. Dermatology. 3. ed. Elsevier; 2012.
2. Bruckenthal P, Barkin RL. Options for treating postherpetic neuralgia in the medically complicated patient. Ther Clin Risk Manag. 2013;9:329-40.
3. Demos M, McLeod MP, Nouri K. Recurrent furunculosis: a review of the literature. Br J Dermatol. 2012;167(4):725-32.
4. Dissemond J. Methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA): Diagnostic, clinical relevance and therapy. J Dtsch Dermatol Ges. 2009;7(6):544-51; quiz 52-3.
5. Eriksson B, Jorup-Ronstrom C, Karkkonen K, Sjoblom AC, Holm SE. Erysipelas: clinical and bacteriologic spectrum and serological aspects. Clin Infect Dis. 1996;23(5):1091-8.
6. Griffiths C, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D. Rook's textbook of dermatology. 9. ed. Wiley; 2016.
7. Johnson RW, Alvarez-Pasquin MJ, Bijl M, Franco E, Gaillat J, Clara JG, et al. Herpes-zóster epidemiology, management, and disease and economic burden in Europe: a multidisciplinary perspective. Ther Adv Vaccines. 2015;3(4):109-20.
8. Kawai K, Yawn BP. Risk factors for herpes-zóster: a systematic review and meta-analysis. Mayo Clin Proc. 2017;92(12):1806-21.
9. Philip A, Thakur R. Post herpetic neuralgia. J Palliat Med. 2011;14(6):765-73.
10. Rivitti EA. Dermatologia de Sampaio e Rivitti. 4.. ed. São Paulo: Artes Médicas; 2018.

118
Farmacodermias

Ana Lúcia Monteiro Guimarães
Marcello Menta Simonsen Nico

Pontos importantes

- Reações adversas ao uso de medicamentos são causas frequentes de procura ao pronto-socorro, e grande parte delas cursa com acometimento da pele e mucosas.
- O médico emergencista deve estar apto a reconhecer quais farmacodermias são potencialmente graves e necessitam de intervenções imediatas, e quais podem ser encaminhadas para seguimento dermatológico ambulatorial.
- A conduta mais importante no tratamento das farmacodermias é a suspensão da droga suspeita.
- Os exantemas são comuns, têm bom prognóstico, com resolução espontânea em média entre 1-2 semanas.
- Casos de urticária/angioedema também são frequentes. É essencial descartar sinais de anafilaxia. Os anti-histamínicos são as medicações de escolha para o tratamento.
- As síndromes DRESS e de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica (NET) são farmacodermias raras, com alto potencial de complicações e mortalidade.
- A vasculite leucocitoclástica é o tipo mais frequente de vasculite associada a drogas, e a presença de lesões papulosas e purpúricas nos membros inferiores (MMII) é o achado mais comum.

INTRODUÇÃO E CONCEITOS

São denominadas farmacodermias as reações adversas a medicamentos que apresentam em sua evolução acometimento cutâneo. Além de serem uma importante causa de procura ao departamento de emergência (DE), são também uma frequente complicação em pacientes hospitalizados. Estima-se que 2-3% dos pacientes internados evoluam com algum tipo de farmacodermia, e que 0,1% dos casos seriam formas graves.

As farmacodermias mais importantes na emergência e que serão abordadas neste capítulo são: exantema, urticária/angioedema, DRESS (*drug reaction with eosinophilia and sistemic symptoms*), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/necrólise epidérmica tóxica (NET) e vasculites por drogas. Existem diversos outros quadros, que não demandam intervenções imediatas e podem ser encaminhados para avaliação dermatológica ambulatorial. São exemplos: erupção fixa medicamentosa, prurido e eczema com fotossensibilidade, entre outros.

FATORES DE RISCO

Doentes com história familiar ou pessoal de reação adversa a drogas, polifarmácia, hepatopatas, nefropatas e imunossuprimidos (AIDS) estão mais propensos ao desenvolvimento de reações cutâneas a medicamentos.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA DAS FARMACODERMIAS

As reações adversas a medicamentos são classificadas em dois tipos principais:

- Tipo A: efeitos colaterais que podem acometer qualquer indivíduo, a depender da dose e exposição, e são previstos pela própria farmacocinética da droga (exemplos: nefrotoxicidade por aminoglicosídeos ou diarreia após o uso de antibióticos). Respondem por aproximadamente 85-90% do total de reações adversas.
- Tipo B: são chamadas de reações de hipersensibilidade, e correspondem a 10-15% das reações medicamentosas. Costumam ser imprevi-

síveis, acometendo um determinado subgrupo suscetível de pacientes, e são mediadas por mecanismos imunológicos.

A maioria das farmacodermias são reações de hipersensibilidade (tipo B). Os mecanismos exatos pelos quais algumas medicações podem desencadear as farmacodermias não estão muito bem elucidados, mas a maioria dos estudos sugere que o seu aparecimento depende de uma interação entre resposta imune e predisposição genética do doente, fatores ambientais e características da droga.

Algumas medicações e seus metabólitos se ligam a proteínas carreadoras e formam assim os haptenos, que têm capacidade antigênica e podem estimular as células apresentadoras de antígenos. Além disso, algumas drogas podem estimular diretamente o sistema imune, sem a necessidade dessa ligação proteica.

Os exantemas, a síndrome DRESS e a SSJ/NET são consideradas reações de hipersensibilidade tardia (tipo IV), mediadas por células T.

Já a urticária/angioedema corresponde, na maioria dos casos, a uma reação IgE mediada (reação de hipersensibilidade tipo I). Após exposição ao medicamento, os anticorpos IgE específicos para a droga ocupam receptores na superfície dos mastócitos e basófilos. Caso haja uma nova exposição, a droga ou seus metabólitos se ligam nessas moléculas de IgE, ativando os mastócitos e promovendo liberação de histamina. Existem também casos de urticária por ativação direta de mastócitos, que promove sua degranulação por mecanismo não IgE mediado.

Por sua vez, as vasculites induzidas por medicamentos são majoritariamente mediadas por complexos antígeno-anticorpo (reação de hipersensibilidade tipo III). Ocorre processo inflamatório imunomediado na parede dos vasos, que determina o seu dano estrutural e perda funcional. Outros fatores, como aumento da pressão hidrostática, estase venosa e baixas temperaturas, também têm participação na fisiopatologia da doença.

Os detalhes quanto aos mecanismos pelos quais os fármacos podem provocar reações tegumentares são múltiplos. Para estudá-los, consulte bibliografia especializada.

EXANTEMA

Quadro clínico

O exantema é uma reação adversa comum, correspondendo a aproximadamente 90% dos casos de farmacodermias. O tempo de latência é curto, e os sintomas têm início em média entre 5-14 dias após a exposição à droga responsável.

O paciente apresenta quadro caracterizado por lesões cutâneas maculopapulosas disseminadas, de aparecimento agudo, podendo haver comprometimento palmoplantar e, mais raramente, mucoso. O prurido é variável. Em geral não há adenomegalias, podendo haver febre baixa.

É importante observar a presença de sinais que podem indicar gravidade na evolução da erupção, sendo eles: febre alta, edema facial, presença de lesões nas mucosas, bolhas, sinal de Nikolsky positivo (descolamento da pele adjacente após tração) e sensação de queimação nas mucosas e na pele.

Exames complementares

A solicitação de exames complementares não é necessária na ausência dos sinais de gravidade.

Diagnósticos diferenciais

O principal diagnóstico diferencial dos exantemas causados por drogas são os exantemas de causa viral: mononucleose, rubéola, sarampo, HIV agudo, exantema súbito e eritema infeccioso. Doenças de causa bacteriana como sífilis e escarlatina também podem cursar com quadros exantemáticos.

As reações medicamentosas graves, como DRESS e síndrome de Stevens-Johnson em suas fases iniciais, podem mimetizar um exantema não complicado, daí a importância do seguimento clínico.

Medicações envolvidas

Algumas classes de medicamentos são mais frequentemente associadas a quadros de exantema: antibióticos betalactâmicos, sulfonamidas, cefalosporinas, alopurinol, anticonvulsivantes e anti-inflamatórios não esteroidais.

Tratamento e seguimento

É recomendada a suspensão da droga suspeita. Deve-se observar o tempo de latência entre a introdução da droga e o início dos sintomas, que costuma ser de 5 a 14 dias.

Não é necessária internação. A evolução é benigna e o quadro se resolve entre 1 a 2 semanas após a suspensão da droga. O paciente deve ser orientado a procurar imediatamente o pronto-socorro para nova avaliação se apresentar algum dos sinais de gravidade.

URTICÁRIA E ANGIOEDEMA

Quadro clínico

A urticária e o edema angioneurótico são reações de hipersensibilidade comuns, de boa prognose, frequentemente desencadeados por medicamentos. O quadro é classificado consoante à duração da crise: agudo se o episódio tem duração de menos de seis semanas, e crônico em casos persistentes por mais de seis semanas.

O tempo de latência é curto, em torno de 15 minutos a 24 horas após a exposição ao desencadeante.

O quadro da urticária aguda caracteriza-se por múltiplas lesões papuloedematosas de caráter fugaz (duração de algumas horas, mudança de localização ao longo do surto), intensamente pruriginosas.

No angioedema há um acometimento mais profundo, que envolve a derme e hipoderme. Clinicamente, nota-se intenso edema e aumento de volume das regiões acometidas. O quadro é mais frequente nos lábios, pálpebras e genitália.

Exames complementares

Na ausência de sinais de anafilaxia, não é necessária solicitação de exames complementares.

Diagnósticos diferenciais

Além das causas medicamentosas, a urticária pode ter outros desencadeantes como alimentos, picadas de inseto, infecções e reações transfusionais. Há ainda a urticária física, que aparece após estímulos físicos como exercício, calor, frio e vibração, entre outros. Outro diagnóstico diferencial é a vasculite urticariforme, que consiste na apresentação urticariforme de vasculite leucocitoclásica, de interesse do especialista.

O angioedema familiar, por deficiência de frações do complemento, é clinicamente similar aos quadros de angioedema por outras causas, porém o paciente costuma apresentar histórico familiar (aproximadamente 80% dos casos) e crises recorrentes e graves. É doença grave, de interesse do especialista.

O penfigoide bolhoso em sua fase inicial pode cursar com lesões urticariformes, e deve-se suspeitar dessa dermatose em pacientes idosos.

Tratamento e seguimento

Diante de um caso de urticária ou angioedema, observar a possibilidade de haver reação anafilática. Deve-se suspender a droga suspeita.

Pacientes sem sinais de gravidade não necessitam de internação ou solicitação de exames complementares na urgência.

O tratamento consiste na prescrição de anti-histamínicos H_1, como loratadina e hidroxizine. A medicação deve ser mantida por no mínimo 2 semanas para evitar recidiva do quadro.

Em casos de angioedema, prescrever prednisona 20-60 mg/dia por 7 dias.

Pacientes com urticária crônica (mais de 6 semanas de duração) devem ser encaminhados para acompanhamento ambulatorial com o dermatologista.

DRESS (*DRUG REACTION WITH EOSINOPHILIA AND SYSTEMIC SYMPTOMS*)

Quadro clínico

A síndrome DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), também chamada de síndrome da hipersensibilidade induzida por droga (DHIS), é um padrão raro de reação medicamentosa, que apresenta mortalidade relativamente elevada (10-20% dos casos).

O tempo de latência entre a exposição à medicação desencadeante e o início dos sintomas é em média de 2 a 8 semanas.

O quadro clínico inclui alterações sistêmicas, como febre e linfadenopatia. Os exames complementares revelam hemograma com eosinofilia e linfócitos atípicos, e elevação das enzimas hepáticas; esses parâmetros podem chegar a níveis alarmantes, denotando o caráter grave da erupção.

Na pele, os sinais encontrados são exantema maculopapuloso, edema da face com envolvimento periorbitário, descamação e presença de lesões polimorfas (vesículas, pústulas e lesões em alvo).

Os pacientes podem raramente apresentar outras manifestações, como pancreatite, miocardite, pericardite, encefalite, meningite, diarreia, colite, pneumonite intersticial, derrame pleural, nefrite intersticial aguda e tireoidite.

MEDICAÇÕES ENVOLVIDAS

As principais drogas associadas aos quadros de DRESS são os anticonvulsivantes aromáticos (carbamazepina, lamotrigina, fenitoína, fenobarbital), além de sulfazalazina, alopurinol, sulfonamidas, minociclina, vancomicina, dapsona e sulfametoxazol.

É importante observar que nem sempre a medicação mais recentemente introduzida é a responsável pelo quadro. Ao introduzir novas medicações,

podem ser provocadas alterações na farmacocinética e excreção de drogas previamente utilizadas e, assim, estas acabam por desencadear a farmacodermia, ainda que tenham sido introduzidas há mais tempo.

Deficiências enzimáticas também podem levar a um acúmulo tecidual de radicais reativos das drogas, desencadeando necrose celular, apoptose e ativação da resposta imune.

Estudos recentes sugerem também uma participação do herpesvírus 6 na fisiopatologia da doença. Em grande parte dos pacientes com DRESS foram evidenciados, através de testes sorológicos, picos de reativação do vírus ao longo do curso da doença.

Exames complementares

Os exames iniciais indicados para casos suspeitos são: hemograma, dosagem de enzimas hepáticas, ureia, creatinina e análise da urina. É indicada também a solicitação de radiografia ou tomografia de tórax se houver sintomas respiratórios.

Após realizar os exames, o diagnóstico deve ser confirmado pelo escore Regiscar (Tabela 1): < 2 excluído, 2-3 possível, 4-5 provável, > 5 definitivo.

Diagnósticos diferenciais

Na fase inicial da doença, os principais diagnósticos diferenciais são os exantemas de causa medicamentosa ou viral e o angioedema. Quadros iniciais de SSJ/NET também podem ser confundidos com a síndrome de DRESS. Nessas situações, o escore Regiscar (Tabela 1) pode auxiliar na conclusão diagnóstica.

Tratamento e seguimento

É fundamental a suspensão da droga suspeita de desencadear o quadro; o neurologista deverá substituir anticonvulsivantes aromáticos por fármaco de outro grupo químico.

O tratamento consiste na ministração de prednisona 1 mg/kg/dia. A medicação deve ser mantida nessa dose até a normalização dos exames e do quadro clínico, e só após deve-se iniciar a redução gradual da dose, completando um total de 6 a 8 semanas de tratamento. A suspensão precoce da corticoterapia frequentemente provoca uma recorrência dos sintomas, e enfermos nessa situação apresentam pior prognóstico.

O dermatologista é o profissional mais acostumado a diagnosticar e tratar essa grave doença. Há

TABELA 1 Escore Regiscar para DRESS

Parâmetro	Ausente	Presente
Febre (> 38,5°C)	–1	0
Linfonodomegalias (≥ 2 locais, > 1 cm)	0	1
Linfócitos atípicos	0	1
Eosinofilia	0	
• 700-1.499 ou 10-19.9%		1
• ≥ 1.500 ou ≥ 20%		2
Rash	0	
• Extensão > 50%	0	1
• Pelo menos 2: edema, púrpura, infiltração ou descamação	–1	1
• Biópsia sugestiva de DRESS	–1	0
Envolvimento de órgãos internos:	0	
• Um		1
• Dois ou mais		2
Resolução > 15 dias	–1	0
3 exames que excluem outros diagnósticos	0	1

Escore total encontrado < 2: exclui o diagnóstico; 2-3: diagnóstico possível; 4-5: diagnóstico provável; > 5 diagnóstico definitivo.

relatos de casos em que, meses após o quadro de DRESS, houve aparecimento de tireoidite autoimune, *diabetes mellitus* tipo 1 e até outras manifestações de autoimunidade.

SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON (SSJ)/NECRÓLISE EPIDÉRMICA TÓXICA (NET)

Quadro clínico

A SSJ e a NET são erupções raras, cuja causa mais comum são os fármacos. Apresentam altos índices de mortalidade (10% SSJ e 20% NET), e o tempo de latência é geralmente longo: os sintomas se iniciam em média de 3-7 semanas após exposição à droga.

O paciente pode apresentar pródromo com sinais e sintomas gerais (febre, astenia, mal-estar) até 3 dias antes do início das manifestações cutaneomucosas.

Ao exame dermatológico, ocorre eritema generalizado com posterior aparecimento de bolhas. É comum a presença de lesões arredondadas eritematosas com uma bolha necrótica central ("lesão em alvo atípico", em contraposição ao chamado "alvo típico" observado no eritema polimorfo). Essas bolhas irão confluir e romper formando grandes áreas de descolamento da pele, que se tornam erodidas e desnudas (aspecto de grande

queimado), achado também observado nas mucosas. O sinal de Nikolsky é positivo, descolando-se a pele com mínimos traumatismos.

A NET e a SSJ pertencem a um mesmo espectro clínico-patológico, sendo levada em conta a porcentagem de área corpórea acometida:

- SSJ: < 10% da área corpórea. Acometimento mucoso mais evidente.
- Sobreposição SSJ/NET: 10-30% da área corpórea.
- NET: > 30% da área corpórea.

Medicações implicadas

Anticonvulsivantes aromáticos (carbamazepina, lamotrigina, fenitoína, fenobarbital), anti-inflamatórios não hormonais, alopurinol, sulfonamidas e nevirapina.

O algoritmo ALDEN (Tabela 2) permite identificar qual das medicações utilizadas tem maior

TABELA 2 Algoritmo para causalidade de medicações para necrólise epidérmica (ALDEN)

Critério	Valor	Regras para aplicar	
Atraso entre o contato com a medicação e o início da reação (dia índice)	Sugestivo: +3	De 5 a 28 dias	–3 a 3
	Compatível: +2	De 29 a 56 dias	
	Provável: +1	De 1 a 4 dias	
	Improvável: –1	Mais que 56 dias	
	Excluído: –3	Medicação iniciada no dia ou após o dia índice	
	Caso haja uso prévio da medicação aplicam-se as seguintes mudanças: Sugestivo: +3 de 1 a 4 dias Provável: +1 de 5 a 56 dias		
Presença da medicação no corpo no dia índice	Definitivo: 0	Medicação usada até o dia índice ou interrompida menos que cinco meias-vidas antes do dia índice	–3 a 0
	Duvidoso: –1	Medicação interrompida antes do dia índice ou mais do que cinco meias-vidas na presença de insuficiência renal e/ou hepática	
	Excluído: –3	Medicação interrompida antes do dia índice ou mais do que cinco meias-vidas na ausência de insuficiência renal e/ou hepática	
Pré-desafio/novo desafio da medicação	Positivo especificamente para a medicação e doença: 4	SSJ/NET com uso da mesma medicação	–2 a 4
	Positivo especificamente para medicação ou doença: 2	SSJ/NET com uso de medicação similar ou outra reação com a mesma medicação	
	Positivo inespecífico: 1	Outra reação com medicação similar	
	Negativo: –2	Exposição à medicação sem qualquer reação (antes ou depois)	
Suspensão da medicação	Neutro: 0	Medicação interrompida	–2 a 0
	Negativo: –2	Medicação não suspensa sem prejuízo	
Tipo de medicação	Fortemente associado: 3	Medicação da lista de alto risco	–1 a 3
	Associado: 2	Medicação definitivamente associada, mas de menor risco	
	Suspeito: 1	Múltiplos relatos e resultados epidemiológicos ambíguos	
	Desconhecido: 0	Todas as outras medicações, incluindo novas	
	Não suspeito: –1	Sem evidência de associação	
Outra causa	Possível: –1	Ordenar a medicação sob suspeita de maior para menor escore	–1
		Se pelo menos uma medicação tem escore > 3, subtrair 1 ponto de todas as outras medicações	

probabilidade de estar associada ao quadro de farmacodermia. Essa ferramenta é de grande auxílio, principalmente em pacientes que fazem uso de múltiplos fármacos.

Exames complementares

Confirmação histopatológica pode ser necessária. Avaliação da função hepática e renal. Monitoramento respiratório e de parâmetros de infecção.

Diagnósticos diferenciais

Eritema polimorfo, síndrome da pele escaldada estafilocócica (mais comum em crianças, os pacientes apresentam bom estado geral), dermatoses vesicobolhosas autoimunes, síndrome DRESS e formas hiperagudas de lúpus eritematoso cutâneo.

Tratamento e seguimento

A principal conduta é a suspensão da medicação desencadeante.

Solicitar internação imediata do paciente e avaliação da equipe de dermatologia.

É indicada a internação em unidade de terapia intensiva (UTI) se a área de descolamento for maior que 30% ou se houver dois dos seguintes critérios:

- Idade > 40 anos.
- Presença de malignidade.
- Frequência cardíaca > 120 bpm.
- Descolamento > 10% na admissão.
- Nitrogênio ureico sanguíneo (BUN) > 28 mg/dL.
- Glicose sérica > 252 mg/dL.
- Bicarbonato < 20 mm/L.

Nas primeiras 48-72 horas do quadro, ministrar prednisona 1-2 mg/kg/dia por 3-5 dias. Recomenda-se a associação de ciclosporina 3-5 mg/kg/dia (monitorizar função renal, pressão arterial [PA] e níveis séricos de ciclosporina).

O uso de corticosteroides e outros imunossupressores não é consenso na literatura mundial, porém estudos recentes sugerem haver benefício com a introdução precoce dessas medicações.

Deve-se solicitar avaliação da equipe de oftalmologia, otorrinolaringologia e ginecologia ou urologia para avaliação de acometimento mucoso e prevenção de sequelas.

O adequado controle da dor, curativos não aderentes e limpeza local são essenciais no manejo dos pacientes.

VASCULITES A DROGAS

Quadro clínico

Estima-se que aproximadamente 20% dos casos de vasculite de hipersensibilidade cutânea são devidos a fármacos. O quadro mais comum é o de vasculite de pequenos vasos da derme.

Ao exame dermatológico, há elementos purpúricos, papulourticados, necróticos, bolhosos, pustulosos e ulcerosos em intensidade variável, podendo haver predomínio de um ou mais elementos. As lesões tendem a aparecer mais nos membros inferiores (pressão hidrostática).

Febre, artralgia e mal-estar podem estar presentes, e indicam maior chance de acometimento sistêmico. Manifestações extracutâneas são raras, dentre elas acometimento renal (hematúria, proteinúria, piora da função renal), cardíaco (pericardite), ocular (conjuntivite, ceratite), do sistema nervoso cental (SNC) (cefaleia, diplopia) e do trato gastrointestinal (TGI) (náuseas, vômitos e diarreia).

O quadro costuma ser autolimitado, e a recorrência de lesões deve levar à suspeita de outras causas.

Medicações associadas

Penicilinas, alopurinol, diuréticos tiazídicos, sulfonas, anti-inflamatórios e hidantoína.

Diagnóstico diferencial

Vasculites de hipersensibilidade por outras causas: doença por IgA, estreptococcia, hepatites A, B e C, lúpus eritematoso, artrite reumatoide, síndrome de Sjogren, vasculite hipocomplementêmica, crioglobulinemias, vasculites ANCA-positivas e, mais raramente, neoplasias (linfomas, leucemias, carcinomas de pulmão e mama).

Exames complementares

Exame histopatológico com imunofluorescência direta. Avaliação da função renal. Investigação das causas descritas.

Tratamento e seguimento

A principal conduta é a suspensão da droga potencialmente causadora do quadro, após anamnese detalhada sobre exposição recente a medicações.

Em casos de vasculite cutânea extensa ou acompanhada de acometimento sistêmico, solicitar internação e avaliação imediata da equipe de dermatologia. O exame dermatológico, combinado aos achados histológicos obtidos no exame anatomopatológico,

e a investigação de possíveis causas são essenciais para determinar a classificação e melhor conduta para casos de vasculite de hipersensibilidade.

Manter os membros aquecidos e elevados, melhorando assim a estase venosa que pode predispor à piora dos sintomas e das lesões.

O tratamento medicamentoso será orientado pelo especialista, que levará em conta: a causa, a extensão do quadro, a tendência ou não a recidivas e, por fim, a doença sistêmica associada.

Quando a causa é medicamentosa, a doença costuma ser autolimitada, com duração média de até 3 semanas.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. J Invest Dermatol. 2000;115(2):149-53.
2. Brandt HRC, Arnone M, Valente NYS, et al. Small vessel cutaneous vasculitis: etiology, pathogenesis, classification and diagnostic criteria – Part I. An Bras Dermatol. 2007;82(5):387-406.
3. Criado PR, Criado RFJ, Avancini JDM, Santi CG. Drug reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)/Drug-induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS): a review of current concepts. Anais Brasileiros de Dermatologia. 2012;87(3):435-49.
4. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu CY, Creamer D, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. Br J Dermatol. 2013;169(5):1071-80.
5. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. N Engl J Med. 1994;331(19):1272-85.
6. Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, Dunant A, Liss Y, Bork K, et al. ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case-control analysis. Clin Pharmacol Ther. 2010;88(1):60-8.
7. Schneck J, Fagot JP, Sekula P, Sassolas B, Roujeau JC, Mockenhaupt M. Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study. J Am Acad Dermatol. 2008;58(1):33-40.
8. Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Brochard L, Ortonne N, Maitre B, Revuz J, et al. Open trial of ciclosporin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Br J Dermatol. 2010;163(4):847-53.

Seção XVII

Cuidados paliativos no departamento de emergência

119

Cuidado paliativo na emergência

Sabrina Corrêa da Costa Ribeiro
Rafael Tomio Vicentini Otani
Márcio Veronesi Fukuda

Pontos importantes

- Cuidado paliativo é uma abordagem que promove a qualidade de vida de pacientes e seus familiares que enfrentam doenças que ameaçam a continuidade da vida, através da prevenção e do alívio do sofrimento. Requer identificação precoce, avaliação e tratamento da dor e de outros problemas de natureza física, psicossocial e espiritual.
- De maneira mais abrangente, devemos considerar uma abordagem de cuidado paliativo (o que é diferente de limitação de suporte) para pacientes acima de 80 anos, que apresentem declínio funcional ou fragilidade, marcadores de mau prognóstico relacionado a doença de base (cirrose Child C, insuficiência renal dialítica, doença pulmonar obstrutiva crônica [DPOC] Gold D, fibrose pulmonar oxigênio-dependente).
- Pacientes em cuidados paliativos definidos podem se beneficiar de intervenções prolongadoras de vida (antibioticoterapia, correção de distúrbios eletrolíticos, uso de drogas vasoativas), desde que haja potencial de reversão do quadro agudo e as medidas estejam de acordo com os valores e expectativas deles.
- Medidas instituídas no contexto de urgência podem ser eliminadas se em um momento posterior ficar claro que elas já não estão sendo benéficas ou estão em desacordo com os valores do paciente.
- Permitir a morte natural é ética e legalmente diferente de acelerar o processo de morte (eutanásia). A eutanásia não faz parte da prática de cuidado paliativo nem de seus princípios.

PRINCÍPIOS E INDICAÇÃO DE CUIDADOS PALIATIVOS NO DEPARTAMENTO DE EMERGÊNCIA

Segundo a definição da Organização Mundial da Saúde (OMS), revista em 2002, "Cuidado paliativo é uma abordagem que promove a qualidade de vida de pacientes e seus familiares que enfrentam doenças que ameaçam a continuidade da vida, através da prevenção e alívio do sofrimento. Requer identificação precoce, avaliação e tratamento da dor e outros problemas de natureza física, psicossocial e espiritual".

Podemos observar que essa definição é bem mais abrangente do que o conceito errôneo de que apenas pacientes em estado terminal se beneficiam de uma abordagem de cuidados paliativos.

Com o envelhecimento populacional e o aumento de expectativa de vida, o departamento de emergência (DE) é cada vez mais frequentado por pacientes idosos, portadores de doenças crônicas, cujas necessidades vão muito além do tratamento médico padronizado do quadro agudo.

O cuidado paliativo é multidisciplinar por definição e engloba o cuidado além do diagnóstico médico, contemplando, além do aspecto físico, necessidades sociais, psicológicas e espirituais e considerando o paciente e a família como unidade-objeto de cuidado.

A aplicação dos princípios do cuidado paliativo à realidade do serviço de emergência tem como base os seguintes pilares:

- Controle precoce e intensivo de sintomas.
- Comunicação eficaz e definição de objetivos de cuidado.
- Trabalho em equipe.
- Ajuste do tratamento de acordo com o momento da trajetória de doença, grau de reversibilidade do quadro agudo e valores do paciente.
- Não antecipar nem prolongar ou adiar a morte.

É importante ressaltar que o cuidado em relação ao controle de sintomas e o uso de técnicas adequadas de comunicação se aplicam a todos os pacientes que buscam a unidade de emergência.

O American College of Emergency Physicians (ACEP) sugere que seja realizado um *screening* para necessidades de cuidado paliativo logo na entrada do paciente no DE, precedendo a triagem de enfermagem. Beneficiam-se de cuidados paliativos todos os pacientes que apresentam os seguintes critérios:

1. Doença grave e incurável
   E
2. Qualquer um dos critérios da Tabela 1.

De maneira mais abrangente, devemos considerar uma abordagem de cuidado paliativo (o que é diferente de limitação de suporte) para pacientes acima de 80 anos, que apresentem declínio funcional ou fragilidade e marcadores de mau prognóstico relacionado a doença de base (cirrose Child C, insuficiência renal dialítica, DPOC Gold D, fibrose pulmonar oxigênio-dependente).

Ressalta-se que pacientes em cuidados paliativos definidos podem se beneficiar de intervenções prolongadoras de vida (antibioticoterapia, correção de distúrbios eletrolíticos, uso de drogas vasoativas), desde que haja potencial de reversão do quadro agudo e as medidas estejam de acordo com os valores e expectativas deles.

Em termos gerais, a introdução de cuidados paliativos deve ser feita no início de um quadro de doença grave, integrada com o tratamento modificador de doença. Infelizmente, muitos pacientes com indicação de cuidados paliativos não têm acesso a esse cuidado e a esclarecimento adequado em relação à gravidade de doença e ao prognóstico. Dessa forma, cabe ao médico emergencista avaliar a gravidade do quadro agudo, o momento da trajetória de doença e propor, muitas vezes pela primeira vez, a realização de cuidados paliativos.

No início da doença, o enfoque principal é no tratamento modificador de doença, sendo muitas vezes indicadas medidas invasivas. Com a progressão da doença, o foco passa a ser em cuidados paliativos e conforto. Cabe ao emergencista identificar em que ponto dessa trajetória o paciente se encontra (considerando que, em doenças crônicas não oncológicas, muitas vezes essa trajetória não é linear), qual a possibilidade de sucesso de potenciais intervenções e quais são os valores e expectativas do paciente, para oferecer o melhor tratamento de maneira individualizada.

TABELA 1 Critérios para cuidados paliativos

Pergunta-surpresa	Você não se surpreenderia se o paciente morresse em um ano ou não chegasse à idade adulta (se pediátrico)
Bounce-back (idas e vindas)	Retorno ao DE em um período de meses por uma mesma condição ou sintoma
Aumento de complexidade	Aumento da dependência e da necessidade de cuidados a longo prazo
Sintomas mal controlados	Procura o DE por sintomas físicos ou psicológicos de difícil controle
Declínio funcional	Perda de funcionalidade, intolerância alimentar, perda de peso não intencional ou estresse do cuidador

DE: departamento de emergência.

PROGNÓSTICO E DECISÃO COMPARTILHADA

É importante discutir prognóstico em pacientes com doença avançada que procuram o DE principalmente por três motivos: para auxiliar na decisão médica em relação à escolha do melhor tratamento de maneira individualizada, para permitir que o paciente com risco de morte durante a hospitalização possa compartilhar essa informação com seus familiares, se for seu desejo, e porque é direito do paciente solicitar ou recusar tratamentos que possam prolongar sua sobrevida às custas de maior sofrimento, o que inclui intervenções como intubação orotraqueal ou ressuscitação cardiopulmonar.

O médico emergencista continuamente avalia gravidade, formula e emite prognósticos. Mais do que qualquer outra especialidade, faz parte da prática diária dele comunicar boas e más notícias, avaliar a severidade do quadro agudo para indicar alta ou internação e priorizar e alocar recursos, muitas vezes escassos. No entanto, a formulação de prognóstico na emergência é uma área pouco estudada. A pergunta-surpresa ("Você se surpreenderia se este paciente morresse em um ano?") teve sua utilidade demonstrada para identificar pacientes com pior prognóstico na assistência primária, em casos dialíticos e naqueles oncológicos ambulatoriais.

No ambiente da emergência, essa pergunta pode ser reformulada para: "Você se surpreenderia se este paciente morresse nesta internação?". Estudos recentes demonstraram a utilidade dessa pergunta na predição de mortalidade tanto de 510 pacientes em unidade crítica de pronto-socorro como de 207

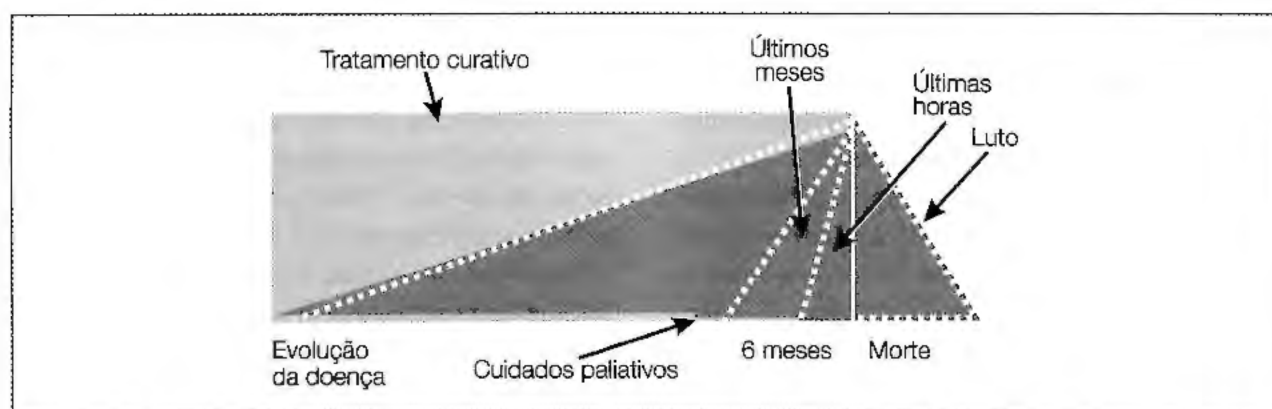


FIGURA 1 Evolução dos cuidados paliativos. Em cinza claro, o tratamento curativo; em cinza escuro, os cuidados paliativos.

pacientes estudados em sala de emergência. Se a resposta é: "Não, eu não me surpreenderia se este paciente morresse nesta internação", o paciente pode se beneficiar de intervenções de cuidado paliativo ou de avaliação de especialistas em cuidado paliativo durante a hospitalização. Como é impossível formular um prognóstico exato em relação a tempo de sobrevida, pode ser útil expressar estimativas de sobrevida em intervalos: horas a dias, dias a semanas, meses a anos.

Idade é um fator prognóstico independente, e um estudo recente demonstrou que, entre 35.306 pacientes acima de 65 anos submetidos à intubação orotraqueal no DE, em média sobrevivem com retorno para casa:

- 65-74 anos: 31%, n = 18.901.
- 75-79 anos: 23%, n = 7.708.
- 80-84 anos: 19%, n = 6.877.
- 85-90 anos: 15%, n = 5.167.
- Acima de 90 anos: 14%, n = 2.810.

O fator mais estudado e de maior correlação com sobrevida é capacidade funcional. Existem algumas escalas, como a de Karnofsky, que vai de 0 a 100%. Por sua praticidade, sugerimos o uso do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), que é simples e amplamente utilizado (Tabela 2). Se o paciente passa mais de 50% do tempo restrito ao leito (ECOG igual ou maior que 3), a sobrevida estimada é em torno de 3 meses.

O grupo canadense CARENET, em 2013, descreveu como tendo maior risco de mortalidade pacientes acima de 55 anos com as condições apresentadas na Tabela 3.

PROCESSO DE TOMADA DE DECISÕES NA EMERGÊNCIA

Devem ser seguidos os princípios bioéticos de beneficência, não maleficência, autonomia e justiça, e procedimentos considerados fúteis ou não beneficentes pela equipe médica não estão indicados.

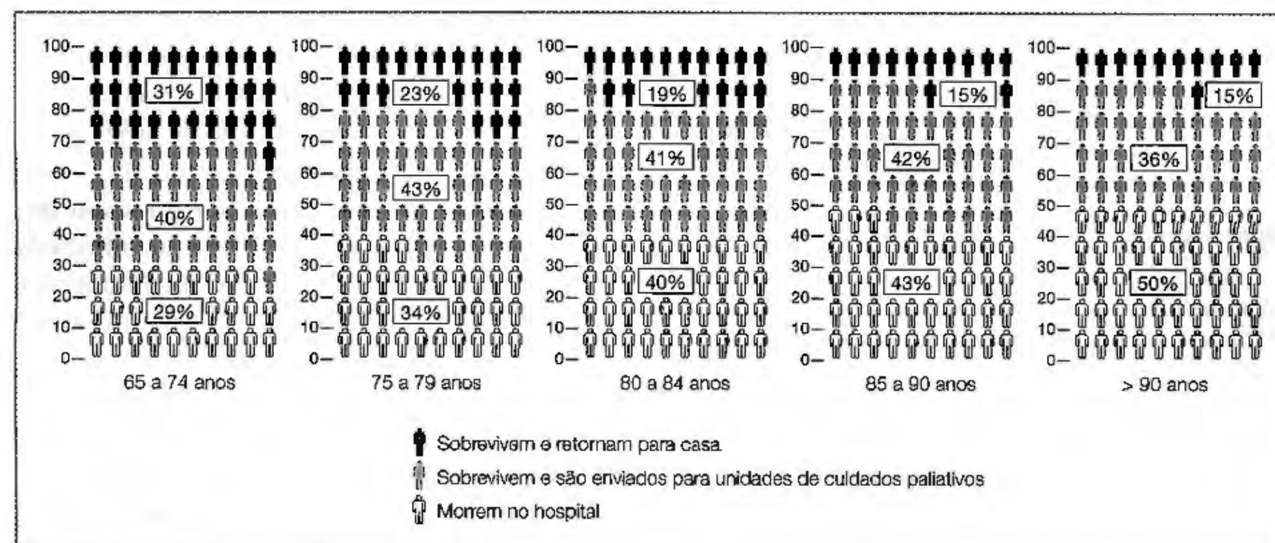


FIGURA 2 Evolução de pacientes submetidos à intubação orotraqueal no departamento de emergência.

TABELA 2 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)

0	Assintomático, capaz de realizar todas as atividades sem restrições
1	Sintomático, mas ambulatorial, com restrição à atividade física extenuante, porém capaz de executar um trabalho leve ou de natureza sedentária (trabalhar em escritório, atividades leves de cuidado da casa)
2	Sintomático, < 50% do tempo na cama durante o dia (ambulatorial e independente para autocuidado, mas incapaz de desenvolver atividades de trabalho)
3	Sintomático, > 50% do tempo na cama, mas não completamente acamado (parcialmente capaz de autocuidado)
4	Acamado (completamente incapacitado para autocuidado, completamente confinado à cama)
5	Morte

TABELA 3 CARENET

Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)	2 dos seguintes: $paCO_2$ > 45 mmHg, cor *pulmonale*, um episódio de insuficiência respiratória no último ano, VEF1 < 0,5 L
Insuficiência cardíaca	New York Heart Association classe IV, fração de ejeção < 25%
Câncer	Metastático ou linfoma estágio IV, especialmente se KPS < 60 ou ECOG > 2 para tumores sólidos
Cirrose	Confirmada por imagem ou varizes esofágicas, mais um dos seguintes: encefalopatia hepática grau IV, Child C, Child B com hemorragia digestiva
Demência avançada	Inabilidade de realizar atividades da vida diária, mutismo ou comunicação verbal mínima, acamado

Cuidados básicos como higiene e controle de sintomas devem ser fornecidos a todos os pacientes.

A investigação da intercorrência aguda com exames laboratoriais e de imagem deve ser individualizada, levando em consideração o potencial de reversibilidade do quadro e a necessidade para tomada de conduta. Exames laboratoriais ou de imagem de "rotina" ou, ainda, que não levarão a mudança de conduta não devem ser realizados.

Tratamentos potencialmente prolongadores de vida que podem ser benéficos (antibioticoterapia, correção de distúrbios eletrolíticos, ventilação não invasiva) devem ser indicados ou não de acordo com o momento de doença, potencial de reversibilidade do quadro e valores do paciente. Se uma medida invasiva é considerada fútil (intubação, admissão em unidade critica), a introdução ou manutenção de todas as demais deve ser repensada.

Se há dúvida ou controvérsia e o paciente não tem diretivas avançadas de vida (DAV), recomenda-se não optar por decisões irreversíveis, o que pode significar instituir, naquele momento, o tratamento invasivo. É importante lembrar que, em situações de insuficiência respiratória ou rebaixamento que não sejam de iminência de morte, medidas como oxigenoterapia e ventilação não invasiva podem funcionar como suporte até que se tenha acesso ao histórico médico e aos familiares, evitando a realização de uma intubação não indicada ou indesejada pelo paciente.

A discussão familiar deve ser focada mais no objetivo do cuidado (prolongar a vida, priorizar conforto) do que em intervenções específicas. Devemos evitar transferir para a família a responsabilidade de decisões médicas.

Medidas instituídas no contexto de urgência podem ser retiradas, se em um momento posterior ficar claro que elas já não estão sendo benéficas ou estão em desacordo com os valores do paciente. Em um paciente com processo ativo de morte já instalado, nutrição e hidratação são consideradas medidas de suporte de vida e podem ser suspensas se julgado indicado.

AJUSTE DE SUPORTE ARTIFICIAL NA EMERGÊNCIA

Alguns conceitos devem ser esclarecidos sobre o não início de medidas prolongadoras de vida (*withold*) e a retirada de suporte (*withdraw*):

- A maioria dos especialistas e artigos considera que não há diferença em termos legais ou éticos entre não iniciar uma intervenção e retirar uma intervenção, embora em geral familiares e a própria equipe se sintam mais confortáveis com a primeira alternativa. Permitir a morte natural é ética e legalmente diferente de acelerar o processo de morte (eutanásia). A eutanásia não faz parte da prática de cuidado paliativo nem de seus princípios.
- É bastante reconhecido que a administração de analgésicos e sedativos é ética e legalmente correta se a medicação é administrada com o objetivo de aliviar dor e desconforto severo (e em doses planejadas para tal finalidade), e não causar a morte.

A boa comunicação com os familiares é essencial, considerando-se que a maior parte dos pacientes criticamente doentes é incapaz de tomar suas

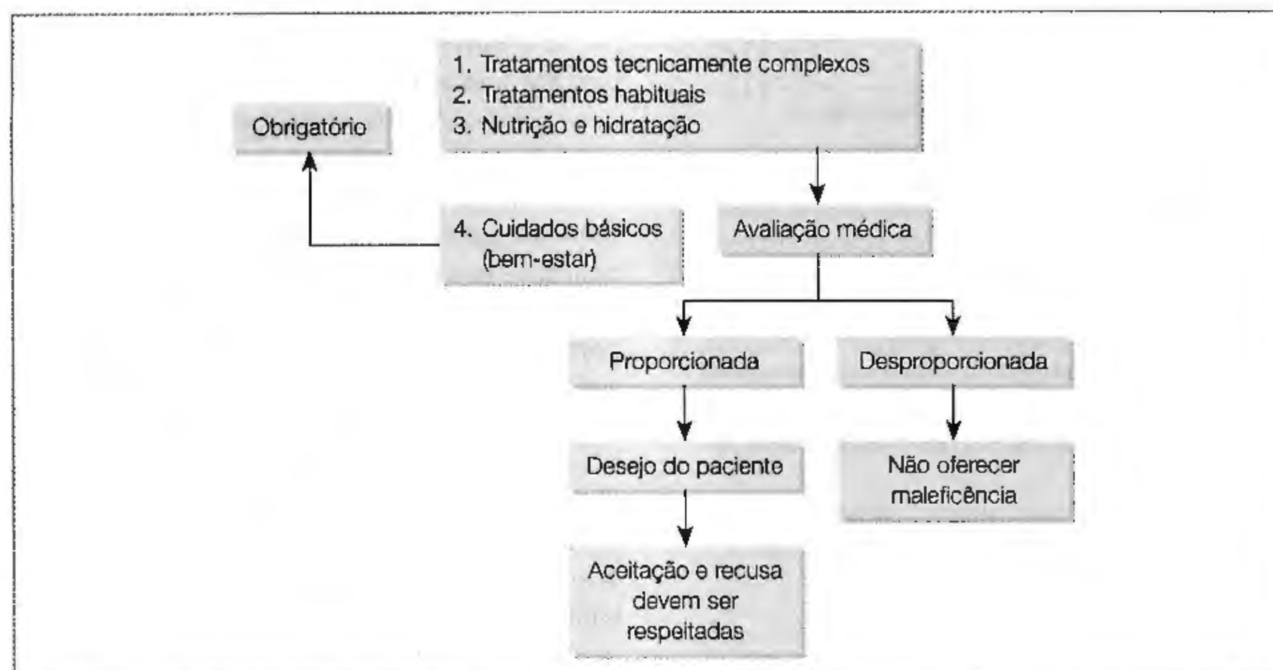


FIGURA 3 Escalonamento de cuidados.
Adaptada de Lago, 2006.

TABELA 4

Intervenção	Não iniciar tratamento	Suspender tratamento	Sedação paliativa	Suicídio assistido	Eutanásia
Causa de morte	Doença de base	Doença de base	Doença de base	Intervenção prescrita pelo médico	Intervenção administrada pelo médico
Objetivo da intervenção	Evitar tratamento inapropriado	Suspender tratamento inapropriado	Aliviar sintomas	Acelerar a morte	Acelerar a morte
Legal?	Sim	Sim	Sim	Não	Não

próprias decisões, seja por efeito de medicações, seja em consequência da própria doença.

IMPORTANTE: a discussão sobre ajuste de suporte terapêutico (limitação ou retirada de intervenções) deve ser realizada de maneira cuidadosa e gradual, se houver abertura para isso e compreensão adequada do diagnóstico e do prognóstico.

Em caso de conflito ou discordância entre familiares a respeito da retirada de suporte, em geral opta-se pela conduta mais conservadora (manter as medidas iniciadas).

Uma vez feita a opção por priorizar conforto e descontinuar medidas prolongadoras de sobrevida, a prescrição deve ser revisada com cuidado e itens que não sejam essenciais para o bem-estar ou controle de sintomas (profilaxia para tromboembolismo venoso, estatinas, anti-hipertensivos) devem ser suspensos.

Podem ser mantidas medicações adjuvantes que contribuam para o conforto do paciente, como nebulização com broncodilatadores e corticoides em asma, ou mesmo drogas vasoativas como a dobutamina para pacientes com insuficiência cardíaca grave, sempre reavaliando a resposta à medicação e ajustando a terapia.

Exemplos de intervenções que podem ser retiradas se não são mais benéficas podem ser: antibioticoterapia, vasopressores, hemodiálise, desativação de cardiodesfibrilador implantável, ventilação não invasiva.

A retirada de ventilação mecânica é geralmente o passo final e o mais difícil para familiares e para a própria equipe. A extubação só deve ser realizada com a presença de equipe experiente, familiarizada com o procedimento e disponível para assistência imediata ao paciente.

TABELA 5 Protocolo sugerido para a realização de extubação paliativa

1. Avaliar indicação de extubação paliativa pela equipe assistente com médico experiente em cuidado paliativo e equipe multiprofissional da unidade
2. Tomada de decisão em conferência familiar e documentação em prontuário. Quando não há consenso entre os familiares, optamos pela conduta mais conservadora de manter o suporte até rediscussão ou realização de traqueostomia para desmame
3. Antecipar para os familiares o que devem esperar antes, durante e após retirada do ventilador. Descrever sinais como respiração ruidosa ou agônica, cianose e esclarecer que eles não estão associados a desconforto e são parte do processo de morte
4. Preparar o ambiente e a equipe, além da família, se ela optou por estar presente. Opioides e sedativos devem estar facilmente disponíveis para administração em caso de desconforto. Algumas equipes optam por administrar corticoide (metilprednisolona 40 mg 12/12 h, 24 h pré-extubação), em especial em pacientes sob risco de edema de vias aéreas superiores. A via endovenosa é preferencial pela rapidez de ação.
5. Administrar uma dose EV em *bolus* do opioide escolhido (morfina 5-10 mg ou fentanil 25-50 µg) + benzodiazepínico (midazolam 2,5-5 mg) e iniciar infusão contínua (morfina 50% da dose *bolus*/h ou fentanil 25-50 µg/h + midazolam 1 mg/h. O paciente deve estar confortável em parâmetros baixos (PEEP < 8, PS < 10). Alternativa: propofol (pacientes alertas que podem ter desconforto significativo) 1-2 mg/kg *bolus* + 1-2 mg/kg/h em infusão contínua
6. Aguarde 15 min após a administração da pré-medicação. Remova o tubo orotraqueal. Prepare-se para a possibilidade de ter de aumentar a dose inicial rapidamente em 200-300%, caso seja necessário
7. A quantidade de medicação necessária não é medida em miligramas, e sim pelo conforto atingido. A meta de tratamento é evitar sinais clínicos de desconforto respiratório (frequência respiratória maior que 30 ipm, fácies de dor, gemência). Recomenda-se a retirada de monitorização (cardioscopia, PA, oximetria), pois alterações nesses parâmetros são previstas, mas não devem ser usadas para guiar o cuidado imediato do paciente. Ventilação não invasiva pode ser utilizada até a adequada titulação de medicações, caso o paciente se sinta confortável, com atenção para que esse recurso não se torne um instrumento de prolongamento penoso da vida

ASPECTOS ÉTICOS, LEGAIS E RELIGIOSOS DE AJUSTE TERAPÊUTICO E RETIRADA DE SUPORTE VITAL

O Código Penal de 1940 não contempla questões relacionadas à retirada de suporte vital.

Em São Paulo, a Lei Estadual n. 1.0241/1999, "Lei Mário Covas", garante a pacientes e familiares o direito de recusar tratamentos dolorosos ou desproporcionais para prolongar a vida e escolher o local de morte.

A Resolução n. 1.805, de 2006, do Conselho Federal de Medicina, diz que é permitido ao médico limitar ou suspender procedimentos que prolonguem a vida do doente terminal de enfermidade grave e incurável, respeitada a vontade do paciente ou de seu representante legal.

A Constituição Federal de 1998 estabelece a dignidade da pessoa humana como um dos fundamentos da República Federativa do Brasil (art. 1º, inciso II) e garante que "ninguém será submetido a tortura ou a tratamento desumano ou degradante" (art. 5º, inciso III).

O Papa João Paulo II, em seu *Evangelium Vitae*, disse que "a renúncia a meios extraordinários ou desproporcionados não equivale ao suicídio ou eutanásia; exprime, antes, a aceitação da condição humana diante da morte".

No Brasil, até o momento da redação deste capítulo, não há ainda previsão legal para utilização de documentos de DAV. Assim, quando há uma discussão prévia a respeito disso, recomenda-se registro o mais claro e detalhado possível em prontuário, constando data, descrição das diretivas específicas e quais foram as pessoas envolvidas em tal decisão (paciente, familiar, membros da equipe).

IMPORTANTE: a filosofia dos cuidados paliativos não apoia ou pratica de maneira alguma a eutanásia, definida como crime de acordo com o art. 122 do Código Penal e proibida pelo Código de Ética Médica.

CONTROLE DE SINTOMAS

Sintomas descontrolados são causa comum de procura do serviço de emergência, e os mais comumente apresentados por pacientes em cuidado paliativo são: dor, dispneia, náuseas e vômitos, diarreia, constipação, agitação/*delirium*, ansiedade, edema. Neste tópico, abordamos em mais detalhes dispneia e náuseas/vômitos, além de, com brevidade, cada um dos demais sintomas, à exceção de *delirium* e dor, que serão discutidos em outros capítulos. Discutiremos também sedação paliativa, que pode ser considerada em situações em que os sintomas são intoleráveis e refratários ao tratamento.

Dispneia

Dispneia é definida como sensação subjetiva de desconforto respiratório, podendo em casos graves

gerar sensação de sufocamento, o que é bastante assustador. É um sintoma indicativo de gravidade e de falência respiratória iminente, necessitando de uma resposta terapêutica rápida e condizente com os objetivos de cuidado do paciente.

O melhor tratamento para dispneia depende dos objetivos de cuidado do paciente, do ponto na trajetória de doença, da sobrevida esperada e da probabilidade de uma boa resposta. É importante lembrar que, como princípio geral, deve-se ter o objetivo de diagnosticar a causa da dispneia ou de sua piora e que mesmo o paciente em cuidados paliativos pode se beneficiar de tratamento clínico otimizado de condições como DPOC e insuficiência cardíaca ou até de procedimentos como toracocentese ou paracentese de alívio.

Na investigação do paciente em cuidado paliativo, devemos considerar algumas particularidades, analisadas a seguir.

A coleta de gasometria arterial é dolorosa e de utilidade limitada no paciente com doença grave, a não ser que o uso de ventilação mecânica seja consistente com os objetivos de tratamento. Hipoxemia pode ser detectada pela oximetria de pulso e hipercapnia com o uso de capnógrafo ou, ainda, estimada por gasometria venosa limitando o desconforto infligido ao paciente.

Exames simples como radiografia de tórax, eletrocardiograma e ultrassonografia *point of care* podem detectar consolidações, derrames pleurais, arritmias e sinais de congestão pulmonar, identificando condições reversíveis com baixo custo e mínimo desconforto para o paciente.

Oxigenoterapia: pode ser uma medida útil no paciente hipoxêmico. De preferência, o oxigênio deve ser administrado por cânula nasal, que tende a causar menos a sensação de "sufocamento" que muitos pacientes relatam com o uso de máscara. Não há indicação de oxigenoterapia para paciente dispneico sem hipoxemia – além de não ser superior em comparação ao uso de ar comprimido nessa situação, o fluxo de oxigênio pode ser causa de outros desconfortos (xerostomia, epistaxe).

Posicionamento: o posicionamento com a cabeceira elevada, braços elevados e em repouso pode elevar a capacidade vital pulmonar, aliviando a dispneia em pacientes com DPOC. Em doenças pulmonares unilaterais, decúbito sobre o lado afetado pode ser mais confortável. Cada paciente pode perceber de maneira individual em que posição se sente mais confortável, e é importante compartilhar com a enfermagem que nessa situação o conforto pode ser mais importante que a recomendação padrão de mudança de posicionamento em horários predeterminados.

Balanço hídrico: evitar hiperidratação/balanço hídrico excessivamente positivo, que pode ter como consequências indesejadas edema, congestão pulmonar, aumento da quantidade de secreções respiratórias e aumento de derrames cavitários. Cabe destacar que soluções "de manutenção" não possuem evidência de benefício e podem ter como consequência hiponatremia, hipercloremia, acidose metabólica e hipervolemia.

Opioides: nesta classe, com eficácia baseada em evidência para tratamento sintomático de dispneia há codeína, morfina e fentanil, em formulação oral ou parenteral. A eficácia de outros opioides, como metadona e oxicodona, não é tão bem estabelecida. As doses utilizadas são, no geral, mais baixas do que a dosagem analgésica. É importante ressaltar que pacientes idosos ou com disfunção renal estão sob maior risco de intoxicação por opioides e podem necessitar de doses mais baixas. O fentanil pode ser mais seguro para pacientes com disfunção renal. Dispneia não controlada em cuidado paliativo é uma emergência que demanda avaliação imediata, titulação rápida de opioides e reavaliação frequente em relação ao controle do sintoma.

Exemplo de titulação de opioide, para pacientes em desconforto muito intenso:

- Administre uma dose inicial de morfina intravenosa – 1-2 mg.
- Aguarde 10-15 min para obtenção do pico de efeito (permaneça próximo ao paciente até que ele esteja confortável).
- Avalie se existem sinais de redução do desconforto (redução da frequência respiratória, do uso de musculatura acessória, relato subjetivo de melhora).
- Se houver persistência da dispneia, administre uma segunda dose 50-100% maior que a primeira – 3-4 mg.
- Reavalie a necessidade de novas doses a cada 5-15 min.
- Depois de obter alívio com uma dose em *bolus* inicial, prescreva a dose inicial que foi necessária a cada 4 h. Por exemplo, se a dose inicial necessária foi de 4 mg, a prescrição deve ser de 4 mg endovenoso a cada 4 h ou uma infusão con-

tínua de 1 mg/h (total 24 mg/dia). A prescrição deve contemplar também uma dose de resgate igual a 1/6 da dose total diária (no caso, 4 mg).
- Quando o paciente estiver confortável, pode-se fazer a transição para medicação por via oral (1 mg de morfina EV equivale a 3 mg VO). Morfina pode ser administrada por via subcutânea na ausência de acesso venoso e incapacidade de uso da via oral.

IMPORTANTE! No paciente já usuário de opioide, pode ser necessário o aumento em até 25% da dose usual de horário para aliviar o desconforto adicional da dispneia.

É fundamental a monitorização de sinais de intoxicação como sonolência, miose e mioclonias. Esses sinais precedem o efeito colateral mais temido, que é a depressão respiratória. Reforçamos que já é bem documentado em literatura que opioides não estão associados à depressão respiratória quando utilizados de maneira adequada.

Benzodiazepínicos: não são eficazes como agente principal para o tratamento de dispneia, mas podem ser úteis em associação com opioides. Considere associação de benzodiazepínicos quando:
- O paciente necessita de doses frequentes de opioides.
- O paciente necessita de doses crescentes de opioides.

A expressão do sintoma de dispneia é associada a sinais de ansiedade profunda ou medo. Pode ser utilizado o diazepam por via oral 5-10 mg ou o midazolam 2,5-5 mg por via endovenosa ou subcutânea. Ressalta-se que essa utilização é diferente da sedação paliativa com benzodiazepínicos, que será discutida em mais detalhes posteriormente.

Ventilação não invasiva: o último *guideline* de ventilação não invasiva da American Thoracic Society a descreve como intervenção bem estudada e baseada em evidência, que reduz esforço respiratório, pode melhorar conforto e desfechos entre pacientes em cuidado paliativo. Um estudo randomizado demonstrou redução de dispneia em especial em pacientes hipercápnicos, além de redução da dose de morfina necessária para controle de sintomas, permitindo melhor preservação da função cognitiva.

Entre pacientes em fase final de vida, a ventilação não invasiva pode ser útil no controle de sintomas, desde que eles não relatem sensação de incômodo ou sufocação relacionada ao uso da máscara e que o suporte ventilatório não prolongue o sofrimento e o processo de morte.

Tratamentos que têm como objetivo modificar o curso de doença e estender sobrevida (quimioterapia, antibióticos, suporte ventilatório invasivo ou não invasivo) podem ser considerados, a depender da doença de base, do prognóstico e dos objetivos de tratamento.

Em fase final de vida, essas intervenções podem ter mais efeitos colaterais que benefícios. O fato de haver um tratamento modificador disponível não quer dizer que ele deva ser utilizado, quando o custo-benefício e a probabilidade ou tempo esperado de resposta não são favoráveis.

A transição de cuidado em que tratamentos modificadores são interrompidos é um momento delicado e que demanda discussão cuidadosa e empática com o paciente e familiares. Apesar de o DE não ser o local preferencial para pacientes em fase final de vida, muitas vezes é o único ao qual conseguem ter acesso. É importante que o médico emergencista utilize ferramentas de comunicação adequadas (Capítulo "Comunicação no departamento de emergência") e esclareça todas as dúvidas e questionamentos.

Usualmente, medidas modificadoras não invasivas (diureticoterapia e broncodilatadores) costumam ser mantidas até a fase final. No caso de medicações inalatórias, pode ser necessária a modificação de dispositivo (inalador de pó seco para nebulização), quando há piora do *status* cognitivo do paciente.

A Tabela 6 descreve intervenções dirigidas para algumas causas de dispneia entre pacientes em cuidado paliativo.

Náuseas e vômitos

Náusea é uma sensação de mal-estar que em geral precede o vômito. Pode estar associada a sintomas autonômicos como sudorese e sialorreia. O vômito propriamente dito é a eliminação do conteúdo gástrico pela boca. Náuseas e vômitos são muito comuns em pacientes com doenças em estágio avançado: 60% dos pacientes com câncer, 40% nos pacientes com Aids, 30% na doença renal crônica em estágio avançado e 17% em insuficiência cardíaca. Podem ter como consequência desidratação, distúrbios eletrolíticos e perda de peso.

TABELA 6 Intervenções dirigidas para algumas causas de dispneia em pacientes em cuidado paliativo

Causa de dispneia	Intervenção dirigida
Derrame pleural	Toracocentese, drenagem com "*pigtail*" pleurodese (se sobrevida mínima estimada de semanas)
Obstrução neoplásica de vias aéreas	Intervenção endoscópica ou cirúrgica (argônio, *laser*, *stents*), radioterapia localizada
Ascite	Paracentese de alívio, diureticoterapia (se indicada)
DPOC	Corticoides, broncodilatadores, VNI
Insuficiência cardíaca	Vasodilatadores, diuréticos, pode-se considerar o uso de inotrópicos como dobutamina
Pneumonia	Antibioticoterapia

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; VNI: ventilação não invasiva.

Quando ocorre um estímulo desencadeante de náusea, um ou mais dos seguintes mecanismos são ativados:

- Córtex cerebral.
- Sistema vestibular.
- Zona de gatilho quimiorreceptora (ZGQ).
- Receptores do trato gastrointestinal.

Apesar de algumas limitações, estudos pequenos demonstraram que a abordagem baseada em mecanismos leva a sucesso no tratamento de náuseas e vômitos em até 80-90% dos pacientes em cuidado paliativo. Como alternativa, pode-se utilizar antagonistas de dopamina independentemente do mecanismo envolvido. A recomendação é que o sintoma seja tratado de acordo com o mecanismo mais provável, sendo realizadas associações, quando necessário.

A realização de história e exame físico sistemáticos é essencial para avaliação das causas de náuseas e/ou vômitos. Em cerca de 2/3 dos pacientes, uma ou mais causas podem ser identificadas. Deve-se questionar:

- Presença de dispepsia, refluxo ou constipação.
- Presença de saciedade precoce, empachamento e alívio da náusea com vômito de pequeno volume (dados que sugerem gastroparesia).
- Início ou aumento recente de dose de opioides.
- Associação com movimento (pode sugerir ativação vestibular).
- Presença de cefaleia e alterações cognitivas ou focais podem sugerir hipertensão intracraniana.

Na investigação de causas gastrointestinais potencialmente reversíveis, é importante observar no exame físico a presença de ascite, hepatomegalia, massas palpáveis ou impactação fecal. Em relação a exames complementares, ainda que não sejam indicados para todos os pacientes, uma avaliação básica de bioquímica pode ser útil na investigação etiológica.

A Tabela 7 resume algumas das etiologias potencialmente reversíveis mais incidentes e seus princípios básicos de tratamento.

O tratamento deve ser baseado no mecanismo mais provável, isto é, o antiemético a ser utilizado a princípio é o que deve ser eficaz para interromper a via mais provavelmente envolvida. A via parenteral é de preferência, seja endovendosa ou subcutânea.

A Tabela 8 resume os principais mecanismos e achados, além do tratamento de escolha.

Constipação

É uma queixa comum no DE e pode ter definições diferentes para cada paciente, gerando dificuldades na correta avaliação e investigação do sintoma. Podemos definir constipação como uma síndrome caracterizada por: desconforto associado a frequência reduzida de evacuações e a presença de fezes endurecidas, sensação de evacuação incompleta com duas ou menos evacuações durante a semana.

Constipação costuma ser de causa multifatorial. É um efeito colateral comum de várias medicações (principalmente opioides) e está associada a fatores

TABELA 7 Etiologias potencialmente reversíveis de náuseas e vômitos

Causa	Tratamento
Hipercalcemia	Hidratação, pamidronato, calcitonina
Hiponatremia	Tratamento de acordo com a causa subjacente
Constipação	Laxativos, remoção mecânica de fecaloma, se necessário
Infecção	Antibioticoterapia ou hidratação e suporte, se suspeita de gastroenterite viral
Medicamentos	Suspensão de anti-inflamatórios, antiespasmódicos, rotação ou mudança de dose de opioides, revisão da indicação de quimioterápicos emetogênicos

TABELA 8 Principais mecanismos e achados de náuseas e vômitos

Síndrome	Achados	Causas	Mecanismo	Tratamento
Estase/retardo de esvaziamento gástrico	Dor, empachamento, pirose e refluxo, soluço Melhora após vômito	Medicações (opioides, tricíclicos, anticolinérgicos) Ascite, carcinomatose peritoneal, compressão extrínseca do estômago	Distensão ativando receptores gástricos e via vagal	Metoclopramida, 10 mg, IV/SC, 8/8 h Levomepromazina, 6,5-25 mg, EV, 1 x/dia Considerar paracenteses, se ascite volumosa
Químico/ metabólico	Náuseas persistentes, a despeito de vômito	Quimioterápicos (QT) Drogas (opioides, antibióticos) Uremia Hipercalcemia	Ativação da zona de gatilho quimiorreceptora, receptores D2 e 5HT3	Ondasentrona, 4-8 mg, IV/SC, 8/8 h Haloperidol, 1-2,5 mg, IV/SC, 8/8 h Aprepitanto, 80 mg, EV, 1 x/dia (náusea associada a QT)
Obstrução intestinal	Dor em cólica Vômito alivia náusea Constipação, distensão abdominal Aumento de peristaltismo, dor à palpação	Neoplasia primária ou metastática (carcinomatose) Bridas/aderências Ascite	Ativação da zona de gatilho (receptores D2, HT3), distensão visceral ativando mecanorreceptores	Haloperidol, 1-2,5 mg, IV/SC, 8/8 h Dexametasona, 4-8 mg, IV/SC, 12/12 h Octreotide, 100-300 UI/ dia, 8/8 h ou em infusão contínua Tratar causa de base
Vestibular	Náusea associada ao movimento Vertigem	Medicações, acometimento vestibular direto	Ativação do centro vestibular (receptores histamínicos/ muscarínicos)	Dimenidrinato, 30 mg, EV, 6/6 h Levomepromazina, 6,5-25 mg, EV, 1 x/dia
Hipertensão intracraniana	Cefaleia Alteração cognitiva ou neurológica focal Papiledema	Tumor cerebral (primário ou metastático) Meningite Hemorragia intraparenquimatosa cerebral	Estimulação da zona quimiorreceptora	Dexametasona, 4-8 mg, IV/SC, 12/12 h (pode ser utilizada dose de ataque 10 mg)
Cortical	Associada a ansiedade	Náusea antecipatória pré-QT		Diazepam, 5-10 mg, VO/EV

como redução de mobilidade, desidratação, dieta inapropriada, obstrução mecânica secundária à doença de base. A combinação de laxativos de mecanismo de ação diferente (osmótico e estimulante) pode ser eficaz mesmo em situações de ingestão reduzida ou em que um ou mais fatores precipitantes não podem ser modificados.

Orientações de medidas não farmacológicas que podem ser apropriadas incluem: aumento de atividade física ou mesmo do tempo de permanência sentado (se possível), massagem abdominal, ajuste de dieta priorizando ingestão hídrica e alimentos naturalmente laxativos. Em caso de fecaloma, o tratamento farmacológico pode ser ineficaz, sendo necessária remoção mecânica.

Diarreia

Fármacos utilizados no manejo sintomático:

- Loperamida, 2-4 mg, 6/6 h (a dose pode ser aumentada, se necessário).
- Para diarreia secretória severa: octreotide, 50 mg, 8/8 h ou 12/12 h, titulado até 500 mg, SC, 8/8 h, ou 1-80 mg/h, EV/SC, em infusão contínua.

Sialorreia

Presença excessiva de secreção em via aérea superior, comum em pacientes com comprometimento neurológico.

O desconforto associado à aspiração naso ou orotraqueal sempre deve ser levado em consideração. O ideal é utilizar apenas posicionamento adequado e agentes secativos, sempre que possível.

Como medidas sintomáticas, merecem destaque:

- Medicações de ação local: atropina (1-2 gotas, via sublingual, 8/8 h a 6/6 h), propantelina gel (aplicação tópica em região retroauricular 3 x/dia).
- Medicações de ação sistêmica: escopolamina (20 mg, VO ou EV, 6/6 h), amitriptilina (25-50 mg, VO, 1 x/noite).

TABELA 9 Constipação

Mecanismo	Etiologia	Classe de medicação	Exemplos/dosagem
Motilidade gastrointestinal reduzida Fezes endurecidas	Medicações, atividade física reduzida Desidratação, aumento do tempo de trânsito intestinal	Laxativos estimulantes/irritativos Agentes procinéticos: 1ª linha – laxantes lubrificantes 2ª linha – laxantes osmóticos	Irritativos: ■ Bisacodil, 5 mg, 5-10 mg, 1 ×/noite ■ Senna, 1-2 cápsulas à noite ■ Lubrificante: docusato, 60 mg, 1-2 comprimidos 1 ×/noite Osmóticos: ■ Lactulose, 667 mg/mL, 10-30 mL, 2-3 ×/dia ■ Polietilenoglicol, 1-3 sachês/dia pela manhã
Ausência de resposta a medicações de via oral (ou impossibilidade dessa via)		Agentes de uso retal	Supositório de glicerina: 1 unidade/dia ou conforme necessidade Minilax, 1 bisnaga ou conforme necessidade Solução glicerinada 12%, 500 mL por sonda retal

Ansiedade

Ansiedade é um sintoma comum em pacientes que procuram o DE, mas que pode ser especialmente intensa naqueles com doenças graves ou em fim de vida. Para melhor compreensão e abordagem desse sintoma é importante compreender suas potenciais causas:

- Fatores relacionados à doença atual (diagnóstico recente de uma doença grave, antecipação em relação ao resultado de algum exame, medo da morte).
- Sintomas físicos mal controlados: dor, dispneia ou náusea.
- Causas medicamentosas ou metabólicas: hipoglicemia, hipercalcemia ou efeitos colaterais de medicações como alguns antidepressivos.
- Condições psiquiátricas preexistentes que possam ser exacerbadas pelo quadro atual.

O manejo de ansiedade deve contemplar a investigação e a abordagem de potenciais causas, podendo ser necessário tratamento medicamentoso. Benzodiazepínicos costumam ser eficazes, porém é importante que seja levado em consideração o risco de *delirium* induzido por essas medicações, em especial em pacientes idosos ou em uso de opioides. Agentes que podem ser utilizados são diazepam, 5-10 mg, VO ou EV, até 8/8 h, alprazolam, 0,25-2 mg, até 8/8 h, e clonazepam, 0,5 a 2 mg, VO/SL, até 8/8 h.

Edema e hipervolemia

Edema e hipervolemia são comuns em pacientes com doença avançada ou em fim de vida. Fatores associados são hipoalbuminemia (que pode ser secundária a desnutrição, disfunção renal ou hepática), imobilismo, alterações de drenagem venosa ou linfática pós-cirúrgicas ou por efeito de invasão tumoral direta.

Medidas não farmacológicas indicadas são:

- Ajuste de dieta. Evitar fluidos hipotônicos, priorizando ingestão de bebidas contendo sal (isotônicos, sucos, sopas).
- Compressão: considere uso de meias ou dispositivos de compressão; a associação desses dispositivos com atividade física leve pode auxiliar na reabsorção de fluidos.
- Cuidado com mucosas: umidificação e cuidado tópico de mucosa oral, ocular, lábios pode aliviar a sensação de ressecamento associada a hipoalbuminemia e hipovolemia intravascular. Saliva artificial, colírios lubrificantes e solução salina fisiológica nasal podem ser considerados.
- Cuidados com a pele: a pele edemaciada é frágil e deve ser inspecionada com frequência. Hidratação frequente e reposicionamento periódico podem evitar lesões por pressão; exposição solar ou ao frio intenso devem ser evitadas.

Evite hiperidratação ou administração de albumina exógena. Essas medidas não têm benefício demonstrado e podem agravar edema/hipervolemia. O uso de furosemida 1 mg/kg, EV/SC, ou 40-160 mg, VO, pode ser considerado. O uso de albumina e diuréticos em associação não é recomendado, pelo alto custo e pela ausência de evidência de benefício.

Sintomas refratários e sedação paliativa

Um sintoma é definido como refratário quando:

- Todos os esforços foram feitos para identificar e reverter a causa do sofrimento.
- Todas as medidas farmacológicas e não farmacológicas foram esgotadas.
- Tratamentos adicionais estariam associados a morbidade excessiva ou seriam incapazes de aliviar o sintoma em uma janela de tempo aceitável.

A sedação paliativa deve ser considerada para abordagem de pacientes com sintomas refratários em contexto de fase final de vida. O objetivo da sedação paliativa é aliviar sintomas, e não causar a morte. Vários estudos descritos em uma metanálise recente compararam o tempo de sobrevida entre pacientes sedados e não sedados, sem diferença significativa.

Os sintomas refratários que necessitaram de sedação com mais frequência em um estudo de 2003 foram ansiedade/sofrimento psicológico (40%), dispneia (35%) e *delirium* com agitação (12%). Ao decidir pelo início de sedação paliativa, alguns cuidados devem ser tomados antes de iniciar a medicação:

- Consentimento informado deve ser obtido e registrado, e o não desejo/indicação de realização de medidas invasivas de suporte de vida deve estar documentado com clareza.
- Reavaliar nutrição e hidratação. Pacientes em sedação leve podem receber dieta de conforto. Hiperidratação pode ser prejudicial em pacientes em fim de vida, piorando sintomas como dispneia, edema e sialorreia.
- Aspectos sociais importantes para o paciente ou família (p. ex.: visitas de despedida) e necessidades espirituais devem ter sido abordados

Medicações essenciais para controle de sintomas (como opioides) devem ser mantidas. Monitorização e medicações para outros fins (profilaxia de tromboembolismo, controles de glicemia) devem ser suspensas ou reavaliadas.

A sedação pode ser leve ou mais profunda, contínua ou intermitente, e deve ser reavaliada periodicamente, titulando-se a mínima dose de sedação necessária para alívio satisfatório do sintoma em questão.

A principal droga utilizada para sedação paliativa é o midazolam, que tem um bom perfil de segurança e pode ser administrado por via subcutânea. Alternativas, em situações excepcionais, são a clorpromazina (preferencial para sedação indicada por *delirium* hiperativo refratário) e o propofol. Cabe mencionar, ainda, a dexmedetomidina, que é uma medicação promissora por seu efeito de controle de agitação com pouco impacto no *drive* respiratório, embora ainda não tenha sido adequadamente estudada para a finalidade de sedação paliativa.

Em intercorrências catastróficas (como sangramento maciço ou obstrução de via aérea), doses altas de sedativos em um curto período podem ser necessárias para o adequado controle de sintomas.

No paciente com nível de consciência reduzido ou disfunção cognitiva, é importante permanecer atento para sinais indiretos de desconforto, como:

- Frequência respiratória acima de 30 ipm/frequência cardíaca acima de 110 bpm.
- Inquietação e movimentação constante.
- Uso de musculatura acessória/respiração paradoxal.
- Gemência ou olhar que transmite medo/fácies de dor.

Apesar de o DE não ser o local ideal para cuidados de fim de vida, não é incomum que pacientes em terminalidade não consigam acesso a vagas de enfermaria ou hospice e permaneçam por horas ou dias na emergência.

Considerando as limitações estruturais, todo o esforço deve ser dispendido para assegurar um ambiente silencioso, com privacidade, assistência médica e multidisciplinar proativa e disponível, suporte a necessidades físicas, psicológicas e espirituais e presença de familiares para o paciente em fim de vida.

A administração de sedativos no paciente em padrão agônico (*gasping*) é objeto de controvérsias. Considerando a irreversibilidade do quadro nesse ponto e o fato de não ser possível excluir definitivamente a presença de desconforto, sugerimos a realização de um *bolus* (2,5 mg) de midazolam intravenoso ou subcutâneo e manutenção com infusão contínua de 0,5-2 mg/h.

TABELA 10 Sedação paliativa

Droga	Dose *bolus*	Dose de manutenção
Midazolam (solução padrão 1 mg/mL)	2,5-5 mg, EV ou SC Repetir, conforme necessário, a cada 10-15 min	0,5-2,5 mg/h ou 50% da dose *bolus* utilizada a princípio; ajustar a cada 15-30 min. Se a dose necessária é maior que 15-20 mg/h, considerar associação
Clorpromazina	12,5 mg, EV, a cada 4-12 h, ou em solução contínua 3-5 mg/h	Pode ser associada ao midazolam. Dose máxima de 50-150 mg/dia

LITERATURA RECOMENDADA

1. ACEP Simple Palliative Care Toolkit. Disponível em: mmm. acep.org. Acesso em: jun. 2018.
2. Azoulay E, Kouatchet A, Jaber S, et al. Noninvasive mechanical ventilation in patients having declined tracheal intubation. Intensive Care Med. 2013;14:292-301.
3. Baile WF, Buckman R, Lenzi R, Glober G, Beale L, Kudelka AP. Spikes: a six step protocol for delivering bad news: Application to the patient with cancer. The Oncologist. 2000;5(4):302-11.
4. Beller EM, Van Driel ML, et al. Palliative pharmacological sedation for terminally ill adults. Cochrane database of systematic reviews. 2015;1.
5. Carvalho RT, Souza MR, Franck EM. Manual da residência em cuidados paliativos. Barueri: Manole; 2017.
6. Desandre P, Quest T. Palliative aspects of emergency care. Oxfor: Oxford University Press; 2013.
7. Glare P, et al. Systematic review of the efficacy of anti-emetics in the treatment of náusea in patients with far-advanced cancer. Support Care Cancer. 2004;12:432-40.
8. Hui D, Morgado M, Chrisholm G et al. High-Flow oxygen and bilevel positive airway pressure for persistent dyspnea in patients with advanced cancer. J Pain Symptom Manag. 2013;39:463-73.
9. Lago EA, Rico CC, Sanjuan JAG. Limitacion del esfuerzo terapêutico en La situacion de enfermedad terminal. Nos puede ayudar La bioética a la toma de decisiones? Medicina Paliativa. 2006;13(4):174-8.
10. Manual de Cuidados Paliativos ANCP, 2012.
11. Muller-Busch H, et al. Sedation in palliative care – a critical analysis of 7 year experience. BMC Palliative Care. 2003;2(1):2.
12. Official ATS/ERS Clinical Practice Guidelines. Non-invasive ventilation for acute respiratory failure.
13. Oliveira AR, Taniguchi LU, Park M, Mendes PV, Scalabrini-Neto A, Velasco IT. Manual da residência de medicina intensiva. Barueri: Manole; 2016.
14. Olsen M, Swetz K, Mueller P. Ethical decision-making with end-of-life care: Palliative sedation and witholding or withdrawing life-sustaining treatments. Mayo Clin Proc. 2010;85(10):949-54.
15. Ouchi K, Jambaulikar GD, George GN, et al. The surprise question asked of emergency physicians may predict 12-month nortality between older adults admitted to the emergency department. J Palliat Med. 2018;21(2):236-40.
16. Ouchi K, Jambaulikar GD, Hohmann S et al. Prognosis after emergency department intubation to inform shared-decision making.
17. Pantilat S, Anderson W, Gonzáles M, Widera E. Hospital-based palliative medicine. A practical, evidence-based approach. Wiley Blackwell; 2015.
18. Perkin BM, Resnik DB. The agony of agonal respiration: is the last gasp necessary? BMJ Journal of Medical Ethics. 2012;28:164-70.
19. Ribeiro SCC, Carvalho RT, Dias Roger D. Criterion validity and inter-rater reliability of a palliative care screening tool applied to patients admitted to a emergency department intensive care unit. Pall and Supp Care. 2017;1:1-7.
20. Sharp TJ, Drutz WS, Moisan T, et al. Postural relief of dyspnea in severe chronic obstructive lung disease. Am Rev Respir Dis. 1980.
21. The GSF Prognostic Indicator Guidance: the Gold Standards Framework, 2012.
22. You JJ, Fowler RA, Heyland DK, on behalf of the Canadian Researchers at the End-of-Life Network (CARENET) Just ask. Discussing goals of care with patients in hospital with serious illness (online). Canadian Medical Association Journal. 2013;1-8.

Anexo

Drogas no departamento de emergência

ANEXO

Drogas no departamento de emergência

SUMÁRIO

CHOQUE E SEPSE

1. Soluções de expansão volêmica

Cristaloides			
Cristaloide	Composição	Efeitos adversos	Classe na gestação
Solução fisiológica (NaCl 0,9%)	154 mEq/L de sódio e 154 mEq/L de cloreto (9 g de NaCl em 1 litro)	Sobrecarga hídrica, hipernatremia, acidose hiperclorêmica	A
Ringer lactato	130 mEq/L de sódio, 4 mEq/L de potássio, 3 mEq/L de cálcio, 109 mEq/L de cloreto e 28 mEq/L de lactato	Sobrecarga hídrica	A

Coloides			
Coloide	Composição e apresentação	Efeitos adversos	Classe na gestação
Albumina (C)	Solução de albumina humana a 20%, frascos de 100 mL	Reações alérgicas, anafilaxia, síndrome do desconforto respiratório agudo, assim como hipernatremia e sobrecarga hídrica. Sangramentos por alteração de agregação plaquetária	C
Amido (Hespan®) (C)	Bolsas que contêm solução com 6 g/100 mL de polímero de glicose em solução fisiológica (NaCl 0,9%)	Cefaleia, prurido, aumento de parótida, vômitos e reações anafilactoides; pode aumentar tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) e enzimas hepáticas	C

2. Drogas vasopressoras

Medicação	Doses	Diluição	Efeitos adversos	Classe na gestação
Dopamina	5 a 20 µg/kg/min	5 ampolas em 200 mL de SG (1 mg/mL) 10 ampolas em 150 mL de SG (2 mg/mL)	Taquicardia, hipertensão, hipotensão, extrassístoles, hiperglicemia, náusea, vômitos	C
Noradrenalina	0,05 a 2 µg/kg/min Não existe dose considerada máxima	4 ampolas – 16 mg – em 250 mL de soro glicosado. Cada mL/h corresponde, aproximadamente, a 1 µg/min	Arritmias, bradicardia, isquemia digital, ansiedade, necrose de pele, hipertensão	C
Vasopressina	0,01-0,04 U/min	Vasopressina (1 ampola: 20 U/1 mL) + 100 mL SF 0,9% – vazão 3-12 mL/h	Angina, taquicardia, arritmias, hiponatremia, necrose de extremidades	C
Adrenalina	1-20 µg/min	Adrenalina (1 ampola = 1 mg/1 mL) 6 ampolas + 94 mL SF 0,9%. 1 mL/h corresponde a aproximadamente 1 µg/min	Angina, taquicardia, arritmias, ansiedade, diaforese, gangrena de extremidades	C

3. Drogas inotrópicas

Medicação	Doses	Diluição	Efeitos adversos	Classe na gestação
Dobutamina	Dose titulada conforme pressão arterial, diurese ou saturação venosa de O_2 (2,5 a 20 µg/kg/h)	1 ampola em SG 230 mL (1 mg/mL) 2 ampolas em SG 210 mL (2 mg/mL) 4 ampolas em SG 170 mL (4 mg/mL)	Arritmias, dor torácica, angina, hipertensão, hipotensão arterial	B
Levosimendan	0,05 a 0,2 µg/kg/min em 24 h	25 mg em SG 250 mL (10 µg/mL)	Hipotensão, taquicardia ventricular, cefaleia, outras arritmias, tonturas	I

4. Antibioticoterapia empírica no serviço de emergência

Situação clínica	Primeira escolha	Alternativa
Pneumonia domiciliar	Betalactâmico + macrolídeo (p. ex., ceftriaxone + claritromicina) por 7-10 dias	Quinolona respiratória (p. ex., levofloxacina)
Pneumonia nosocomial	Ausência de fatores de risco: monoterapia com ceftriaxone ou piperacilina-tazobactam Tardia: cefepime ou piperacilina-tazobactam (terapia com dois antibióticos para *Pseudomonas* é controverso) Instabilidade hemodinâmica: associar vancomicina Tempo de tratamento: 7 a 10 dias	Ampicilina-sulbactam e aztreonam são opções para pacientes alérgicos, além dos carbapenêmicos
Meningite bacteriana (adulto sem outros fatores de risco)	Ceftriaxone 2 g EV 12/12 h associado a dexametasona por 10 a 14 dias	Alérgicos a cefalosporinas podem usar combinação de vancomicina e quinolona
Cistite	Sulfametoxazol-trimetoprima (SMX-TMP) por 3 dias	Norfloxacina 400 mg 12/12 h por 3 dias
Pielonefrite	Ciprofloxacina 400 mg EV 12/12 h ou 500 mg VO 12/12 h por 10-14 dias	Ceftriaxone 2 g ao dia por 10-14 dias
Pioartrite	Oxacilina 8-12 g ao dia por 4 semanas Se gonococo: ceftriaxona 1 g EV ou IM por 7-14 dias	Quinolonas são alternativa para pacientes alérgicos a penicilina ou cefalosporina
Osteomielite	Oxacilina 8-12 g ao dia por 8 semanas Sa *S. aureus* meticilino-resistente: vancomicina 1 g EV 12/12 h	Quinolonas e vancomicina são alternativas para pacientes com alergia a terapia indicada
Celulite ou erisipelas	Oxacilina 8-12 g ao dia 7-10 dias, cefalosporinas de primeira ou segunda geração se terapia oral	Clindamicina 600 mg EV 6/6 h por 7-10 dias Outras opções: cefalosporinas, linezolida, vancomicina e amoxacilina/clavulonato
Infecção de cateter venoso central	Vancomicina 1 g EV 12/12 h por 14 dias associado se Gram-negativos com cefepime 2 g EV 12/12 h	Teicoplanina ou linezolida são opções para pacientes alérgicos a vancomicina, ciprofloxacina e aztreonam podem ser opções para Gram-negativos, dependendo dos resultados de culturas

CARDIOLOGIA

5. Anti-hipertensivos parenterais

Medicação	Doses	Efeitos adversos	Classe na gestação
Nitroprussiato de sódio	0,3 até 10 µg/kg/min	Bradicardia ou taquicardia, *flushing*, hipertensão intracraniana, hiperóxia venosa, acidose láctica e outros efeitos de toxicidade pelo cianeto	C
Nitroglicerina	Dose inicial de 5 µg/min	Cefaleia, taquicardia, bradicardia paradoxal associada a hipotensão, aumento da pressão intraocular, fraqueza	C
Hidralazina	*Bolus* de 20 a 40 mg, infusão contínua da 200 a 300 µg/kg/min	Cefaleia, náuseas e vômitos, taquicardia reflexa, síndrome lúpus-*like*	C

6. Betabloqueadores parenterais

Medicação	Doses	Efeitos adversos	Classe na gestação
Metoprolol	Até três *bolus* de 5 mg a cada 5 minutos	Bradicardia, bloqueio atrioventricular, broncoespasmo, zumbido, hipotensão arterial, descompensação de insuficiência cardíaca	C
Propranolol	1 a 3 mg em *bolus*, repetir uma vez em 2 minutos	Similar a metoprolol	C
Esmolol	*Bolus* inicial de 500 µg/kg, seguido de uma infusão de 50 a 200 µg/kg/min	Similar a metoprolol	C

7. Medicações orais para insuficiência cardíaca e anti-hipertensivos

Inibidores de enzima conversora de angiotensina (ECA)				
Medicação	Dose inicial	Dose máxima	Efeitos adversos	Classe na gestação
Captopril	6,25 mg 3 x/dia	50 mg 3 x/dia (dose em hipertensão arterial sistêmica [HAS] pode chegar a 300 mg/dia)	Tosse, angioedema, neutropenia e agranulocitose. Piora da função renal é reversível após a descontinuação da medicação	C
Enalapril	2,5 mg 2 x/dia	10-20 mg 2 x/dia	Similar ao captopril	C
Fosinopril	5-10 mg 1 x/dia	40 mg 1 x/dia (dose em HAS até 80 mg ao dia)	Similar ao captopril	C
Lisinopril	2,5-5 mg 1 x/dia	20-40 mg 1 x/dia	Similar ao captopril	C
Quinapril	10 mg 2 x/dia	40 mg 2 x/dia	Similar ao captopril	C
Ramipril	1,25-2,5 mg 1 x/dia	10 mg 1 x/dia	Similar ao captopril	C

Diuréticos de alça				
Medicação	Dose inicial	Dose máxima	Efeitos adversos	Classe na gestação
Furosemida	20-40 mg 1 a 2 x/dia	Atingir peso seco (até 400 mg ao dia)	Hipotensão, desidratação, hipocalemia, hiperuricemia e hipocalcemia	C
Bumetanida	0,5-1,0 mg 1 a 2 x/dia	Atingir peso seco (até 10 mg ao dia)	Similar	C

Digitálicos			
Medicação	Doses	Efeitos adversos	Classe na gestação
Digoxina	0,125-0,250 mg ao dia	Anorexia, náuseas, vômitos e diarreia, em alguns casos pode ocorrer dor abdominal. As alterações de sistema nervoso incluem alterações visuais como xantopsias, cefaleia, fraqueza, tonturas, apatia e quadros confusionais Manifestações cardiovasculares: bloqueios atrioventriculares e extrassístoles ventriculares; em casos de intoxicação digitálica de maior severidade o paciente pode apresentar taquicardia atrial com bloqueio, taquicardias juncionais, taquicardia ventricular, intervalo QT prolongado e até fibrilação ventricular	C
Lanatosídeo C	0,2 a 0,4 mg 12/12 h EV, uso limitado a situações em que rápida digitalização é necessária para controle clínico do paciente, principalmente em arritmias supraventriculares agudas	Na intoxicação digitálica é importante descontinuar a medicação e corrigir hipomagnesemia e hipocalemia O anticorpo antidigoxina está indicado em pacientes com arritmias severas; outras medidas, como marca-passo temporário, são indicadas conforme cada caso	C

Betabloqueadores em insuficiência cardíaca (efeitos adversos, ver Betabloqueadores parenterais)			
Medicação	Dose inicial	Dose máxima	Classe na gestação
Carvedilol	3,125 mg 2 x/dia	25 mg 2 x/dia	C
Succinato de metoprolol	6,25 mg 2 x/dia	75 mg 2 x/dia	C
Bisoprolol	1,25 mg 1 x/dia	10 mg 1 x/dia	C
Nebivolol	1,25 mg 1 x/dia	10 mg 1 x/dia	I

Posologia e apresentação dos betabloqueadores para hipertensão arterial sistêmica				
Droga	Nome comercial®	Apresentação	Posologia	Classe na gestação
Propranolol	Inderal	10, 40 e 80 mg	20-320 mg (2-3 x/dia)	C
Atenolol	Atenol	25, 50 e 100 mg	25-200 mg (1-2 x/dia)	D
Metoprolol	Seloken, Lopressor, Selozok	100 mg (25, 50 e 100 mg)	50-200 mg (1-2 x/dia)	C
Bisoprolol	Concor	1,25/2,5/5/10 mg	2,5-10 mg (1 x/dia)	C
Carvedilol	Coreg, Divelol, Cardilol, Dilatrend	3,125/6,25/12,5/25mg	12,5-100 mg (2 x/dia)	C
Pindolol	Visken	5 e 10 mg	5-60 mg (2 x/dia)	B

Bloqueadores do receptor de angiotensina II (ARB)					
Droga	Nome comercial	Apresentação	Posologia	Efeitos adversos	Classe na gestação
Losartan	Cozaar, Aradois, Redupress	12,5 e 50 mg	25-100 mg (1-2 x/dia)	Poucos efeitos colaterais, hipercalemia e piora da função renal, raramente angioedema	C (trimestres 1 e 2) D (trimestre 3)
Valsartan	Diovan, Tareg	80 e 160 mg	80-320 mg (1 x/dia)		
Irbesatan	Aprovel, Avapro, Atacand	150 e 300 mg	150-300 mg (1 x/dia)		
Candesartan	Blopress	8 e 16 mg	8-32 mg (1 x/dia)		
Telmisartan	Micardis, Pritor	40 e 80 mg	20-80 mg (1 x/dia)		

Diuréticos tiazídicos e inibidores da ação da aldosterona			
Medicação	Dose inicial	Efeitos adversos	Classe na gestação
Clortalidona	Dose única diária de 12,5 a 25 mg por dia e dose máxima de 50 mg/dia (em geral, a dose máxima não acrescenta benefícios e aumenta efeitos adversos)	Hipocalemia, hiponatremia, hiperuricemia, intolerância a glicose, pequenos aumentos nos níveis de triglicérides e de LDL-colesterol. Hipotensão ortostática transitória pode ocorrer	B
Hidroclorotiazida	Similar	Similar	B
Espironolactona	Dose inicial para insuficiência cardíaca é de 25 mg, podendo eventualmente ser aumentada para 50 mg/dia. Dose anti-hipertensiva 100 mg, em ascite até 400 mg ao dia	Sintomas dispépticos, náuseas e diarreia. Ginecomastia em 10% dos casos. Hipercalemia ocorre em 5-10% dos casos A medicação é contraindicada em pacientes com hipercalamia, insuficiência renal aguda e anúria	D
Amilorida	Dose inicial de 5 mg até máximo de 20 mg divididos em 1 ou 2 doses	Hipercalemia é frequente. Pode causar fadiga, hipotensão postural, hiponatremia, náuseas e vômitos	B

Bloqueadores de canais de cálcio					
Droga	Nome comercial	Apresentação	Posologia	Efeitos adversos	Classe na gestação
Diltiazem	Cardizem	30 e 60 mg	180-360 mg (3-4 x/dia)	Cefaleia, edema periférico, bradicardia e obstipação são os efeitos mais comuns Bradicardia ocorre principalmente com diltiazem e verapamil	C
Diltiazem SR	Cardizem SR	90 e 120 mg	180-360 mg (1-2 x/dia)		C
Diltiazem CD	Cardizem CD	180 e 240 mg	180-360 mg (1 x/dia)		C
Verapamil	Dilacoron	80 e 120 mg	180-480 mg (3-4 x/dia)		C
Verapamil retard	Dilacoron retard	120 e 240 mg	180-480 mg (2 x/dia)		C
Nifedipina retard	Adalat retard	10 e 20 mg	30-120 mg (2 x/dia)		C
Nifedipina oros	Adalat Oros	20/30/60 mg	30-120 mg (1 x/dia)		C
Isradipina	Lomir/Lomir SRO	2,5 e 5 mg	2,5-10 mg (1-2 x/dia)		C
Felodipina	Splendil	2,5/5/10 mg	2,5-20 mg (1 x/dia)		C
Nisoldipina	Syscor AP	10/20/30 mg	20-60 mg (1 x/dia)		C

Bloqueadores alfa-adrenérgicos					
Droga	Nome comercial	Apresentação	Posologia	Efeitos adversos	Classe na gestação
Prazosin	Minipress SR	1,2 e 4 mg	1-20 mg (2-3 x/dia)	Cefaleia Tontura Fadiga Hipotensão postural	C
Terazosin	Hytrin	2,5 e 10 mg	1-20 mg (1-2 x/dia)		C
Doxazosin	Carduran	2 e 4 mg	1-16 mg (1 x/dia)		C

Agonistas alfa centrais					
Droga	Nome comercial	Apresentação	Posologia	Efeitos adversos	Classe na gestação
Clonidina	Atensina	0,1/0,15/0,20 mg	0,2-1,2 mg (2 x/dia)	Sedação, boca seca e impotência, hepatite e anemia hemolítica autoimune com metildopa	C
Guanabenz	Lisapres	4 mg	8-32 mg (2 x/dia)		C
Metildopa	Aldomet	250 e 500 mg	250-3.000 mg (2-3 x/dia)		B
Reserpina	Reserpina Cristalizada	0,25 mg	0,1-0,5 mg (1-2 x/dia)		C

Vasodilatadores diretos			
Droga	Dosagem	Efeitos adversos	Classe na gestação
Hidralazina	Comprimidos de 25 e 50 mg e sua dose diária vai de 50-300 mg, em 2 a 3 tomadas diárias	Cefaleia, edema, taquicardia e síndrome lúpus-*like*	C
Minoxidil	Comprimidos de 10 mg e sua dose diária varia de 5 a 100 mg, em 1 ou 2 tomadas diárias	Cefaleia, taquicardia, edema e hirsutismo	C

8. Medicamentos para síndromes coronarianas

Inibidores da agregação plaquetária			
Medicação	Doses	Efeitos adversos	Classe na gestação
Ácido acetilsalicílico (AAS)	100-200 mg via oral macerado. Dose crônica: 100 mg/dia	Dispepsia, broncoespasmo, angioedema	C (trimestre 1 e 2) D (trimestre 3)
Ticlopidina	250 mg 2 x/dia via oral	Neutropenia, púrpura trombocitopênica trombótica	C
Clopidogrel	Ataque de 300 mg seguido de 75 mg por dia, via oral	Similar	C
Prasugrel	60 mg VO na admissão, seguido por 10 mg VO 1 x/dia. Outro inibidor do receptor P2Y12, contraindicado em maiores de 75 anos, com peso corporal menor que 60 kg, ou com história de acidente vascular cerebral (AVC) ou ataque isquêmico transitório (AIT)	Efeitos similares ao clopidogrel, mas maior taxa de sangramentos	C
Ticagrelor	180 mg VO à admissão, seguido por 90 mg VO 2 x/dia	Efeitos similares aos do clopidogrel, mas maior taxa de sangramentos	C

Inibidores GpIIb-IIIa Abciximab			
Medicação	Doses	Efeitos adversos	Classe na gestação
Abciximab	0,25 mg/kg de ataque, seguido por 0,125 μg/kg/min até no máximo 10 μg/min por 12-24 horas	Hipotensão, náuseas, sangramentos, plaquetopenia	C
Tirofiban	0,4 μg/kg/min por 30 minutos seguido de 0,1 μg/kg/min por pelo menos 48 horas	Similar	B

Anticoagulantes			
Medicação	Doses	Efeitos adversos	Classe na gestação
Heparina	Heparinização plena: *bolus* de 5.000 UI EV, seguido de 1.000 UI/h e titular conforme TTPA a cada 6 horas. Recentemente um estudo sugeriu dose de 333 U/kg SC, seguida de 250 U/kg a cada 12 h Profilaxia para trombose venosa profunda (TVP): 5.000 UI SC 2 a 3 x/dia	Sangramentos, plaquetopenia, eventos trombóticos em plaquetopenia induzida por heparina	C
Enoxaparina	1 mg/kg a cada 12/12 h Profilaxia TVP: 40 mg/dia	Similar	B
Dalteparina	Profilaxia TVP: 5.000 UI/dia	Similar	B
Nadroparina	Profilaxia TVP: nadroparina: 2.850 UI AXa/dia (0,3 mL)	Similar	B
Warfarina	Iniciar 5 mg ao dia, ajustar dose pelo INR	Sangramentos, vasculite, angina, necrose de pele, dermatite, *blue toes syndrome*	X
Bivalirudina	*Bolus* de 0,75 mg/kg seguido de 0,15 mg/kg/hora mantendo tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) entre 1,5 e 2,5 vezes o controle, doses de 0,14 mg/kg/hora são indicadas em disfunção hepática e de 0,03-0,05 mg/kg/hora se disfunções hepática e renal combinadas	Hipotensão, tonturas e sangramento usualmente menores	B
Rivaroxabana	Dose de 15 mg VO a cada 12 h, por 21 dias, seguida de 20 mg VO 1 x/dia	Hemorragias, tonturas, insônia	I
Apixabana	10 mg VO a cada 12 h, por 7 dias, seguidos de 5 mg VO a cada 12 h	Hemorragias, tonturas, náuseas e vômitos	B
Fondaparinux	Peso < 50 kg: 5 mg Peso 50-100 kg: 7,5 mg Peso > 100 kg: 10 mg via SC Profilaxia TVP: 2,5 mg/dia	Hemorragias, insônia, hipotensão, hipocalemia	I

Fibrinolíticos			
Medicação	Doses	Efeitos adversos	Classe na gestação
Estreptoquinase	1.500.000 UI EV em 40-60 minutos, diluídos em solução fisiológica ou glicosada	Sangramentos, anafilaxia	C
Alteplase-rTPa	*Bolus* de 15 mg, seguido por 50 mg em 30 minutos e 35 mg em 60 minutos. Em tromboembolismo pulmonar, dose de 100 mg em 2 horas	Sangramentos, raramente anafilaxia	C
Tenecteplase	Se > 60 kg, dose de 30 mg Entre 60-70 kg, dose de 35 mg Entre 70-80 kg, dose de 40 mg 80-90 kg, dose de 45 mg > 90 kg, dose de 50 mg	Sangramentos, raramente anafilaxia	C

Vasodilatadores coronarianos			
Medicação	Doses	Efeitos adversos	Classe na gestação
Dinitrato de isossorbida	10 até 40 mg VO 3 x/dia de 6/6 h*. 5 mg sublingual a cada 5-10 minutos até a dose máxima de 15 mg	Cefaleia, hipotensão, taquicardia, hipotensão postural, dificuldade miccional, pirose	A
Mononitrato de isossorbida	10 mg VO de 12/12 h até 40 mg via oral 3 x/dia de 6/6 h*	Similar	A

* Esta posologia permite um período livre de nitratos de 12 horas (geralmente noturno) que diminui a ocorrência de taquicardia.

9. Drogas antiarrítmicas

Medicação	Doses	Efeitos adversos	Classe na gestação
Procainamida	A dose endovenosa inicial é de 100 mg a cada 3 a 5 minutos, podendo chegar a 1 g em 1 h, ou 25 mg/min. A dose de manutenção é de 2 a 6 mg/min	*Rash*, artralgias, agranulocitose, síndrome lúpus-*like*	C
Lidocaína	*Bolus* inicial de 70 a 100 mg (1 a 2 mg/kg), que pode ser repetido (0,5 a 1 mg/kg). A dose de manutenção é de 1 a 4 mg/kg durante 24 h	Tontura, sonolência, confusão, parestesias, delírios, coma e convulsão	B
Propafenona	Uso endovenoso: 1 a 2 mg/kg e de manutenção de 0,5 a 1 mg/min Uso oral: 300 a 900 mg divididos em 2 ou 3 doses	Prolongamento do PR e do QRS, disfunção sinusal e bloqueio atrioventricular, disfunção ventricular, sintomas neurológicos e gastrointestinais e queda da linhagem sanguínea	C
Amiodarona	Dose de ataque (oral): 800 a 1.200 mg/dia por duas semanas Dose de manutenção (oral): 100-400 mg/dia Dose de ataque (venoso): 5 mg/kg em 10 min. Depois, 10 a 20 mg/kg/dia, podendo ser divididos em 3 a 4 doses	Cardíacos: bradiarritmias e pró-arritmias Tireoidianos: hiper e hipotireoidismo Fibrose pulmonar Efeitos gastrointestinais: hepatotóxico Efeitos neurológicos: ataxia, miopatia e neuropatia Microdepósitos corneanos e coloração cinza-azulada da pele	D
Sotalol	80 a 160 mg VO 2 x/dia, antes das refeições, devendo-se evitar dose maior que 640 mg/dia	Bradicardia, hipotensão, fadiga, impotência, depressão e pró-arritmia	B
Adenosina	Dose inicial de 6 mg endovenosa em *bolus*. Podem ser repetidas até duas doses de 12 mg	Rubor facial, mal-estar, tontura, dispneia e dor torácica, sensação de morte iminente, efeitos todos transitórios. Pode causar broncoespasmo em asmáticos	C
Sulfato de magnésio	Para *torsades de pointes* ou arritmias com hipomagnesemia. Dose inicial de 1 a 2 g (8 a 16 mEq) diluídos em 100 mL de soro em 5 a 60 minutos seguida da infusão de 0,5 a 1 g/h. Em asma, indicado em pacientes com VEF1 menor que 30% na entrada ou menor que 60% após 1 hora	Fraqueza muscular, depressão do sistema nervoso central, depressão respiratória e hiporreflexia. Hipotensão e assistolia com infusão rápida	A

10. Dislipidemia

Medicação	Doses/melhor horário	Efeitos adversos	Classe na gestação
Atorvastatina	10-80 mg/dia/à noite	Cefaleia, náuseas, alteração de sono, aumento de enzimas hepáticas e de fosfatase alcalina, miosite e rabdomiólise (principalmente quando associados a gemfibrozil e ciclosporina, e na presença de insuficiência renal) Contraindicados em doença hepática aguda, aumento persistente inexplicável de transaminases, gestação e amamentação	X
Sinvastatina	5-80 mg/dia/à noite		X
Lovastatina	20-80 mg/dia/com alimentos		X
Pravastatina	10-80 mg/dia/à noite		X
Fluvastatina	20-80 mg/dia/à noite		X
Rosuvastatina	10-20 mg/dia/à noite		X
Equivalência: 5 mg rosuvastatina = 10 mg atorvastatina = 20 mg sinvastatina = 40 mg lovastatina/pravastatina = 80 mg fluvastatina.			

SEDAÇÃO E ANALGESIA

11. Sedação na sala de emergência

Benzodiazepínicos			
Medicação	Doses	Efeitos adversos	Classe na gestação
Midazolam	Dose de 0,05 a 0,1 mg/kg/h EV contínua Diluição: 10 ampolas (150 mg) de midazolam em 120 mL de soro glicosado (solução com 1 mg/mL de midazolam)	Bigeminismo, hipotensão arterial, taquicardia ou bradicardia, bradipneia, broncoespasmo e cefaleia. Eventualmente agitação paradoxal	D
Diazepam	Via oral: 10 mg repetindo-se conforme. Em crises epilépticas, dose de 0,3 mg/kg/EV. Para sedação contínua podem ser necessárias doses por volta de 10 mg/h	Similares, mais comum a agitação paradoxal	D
Lorazepam	Dose ansiolítica via oral pode variar entre 1-10 mg/dia, usualmente entre 2 e 6 mg Controle de crise epiléptica – doses endovenosas de 4 mg podem ser administradas em intervalos de até cada 15 minutos, lentamente em taxa de 2 mg/minuto Dose de indução de hipnose deve ser de 0,044 mg/kg com titulação conforme o efeito desejado	Hipotensão, rebaixamento de consciência, diarreia/constipação intestinal e elevação de enzimas como transaminase glutâmico-oxalacética (TGO), transaminase glutâmico-pirúvica (TGP), desidrogenase lática e fosfatase alcalina	D

Outros sedativos				
Medicação	Indicações específicas	Doses	Efeitos adversos	Classe na gestação
Propofol	Particularmente útil em pacientes com hipertensão intracraniana	Dose de ataque de 1 a 1,5 mg/kg/EV, seguida de dose de manutenção titulável entre 1 e 3 mg/kg/h	Isquemia miocárdica, hipotensão, bradicardia, diminuição do débito cardíaco, *rash* cutâneo, hiperlipidemia, apneia, febre e hipertermia maligna	B
Dexmedetomidina	Nas primeiras 24 horas de pós-operatório como medicação adjuvante para poupar doses de opioides	Dose inicial de 1 μg/kg em 10 minutos, sendo mantida infusão contínua 0,2 a 0,7 μg/kg/h titulada conforme os objetivos e efeitos adversos ou até completadas 24 horas	Hipotensão e hipertensão arterial, náuseas, bradicardia, febre, vômito, hipóxia, taquicardia e anemia	C
Quetamina	Excelente para pacientes com broncoespasmo. Boa droga para indução de sequência rápida	Dose habitual: 1-2 mg/kg (EV) 5-10 mg/kg (IM) Dose de manutenção: 0,05-0,4 mg/kg/h	Anestesia prolongada, hipotensão, bradicardia, arritmias, *rash*, anafilaxia	I
Etomidato	Usar apenas para entubação orotraqueal	Dose habitual: 0,3 mg/kg (EV), tempo para início de ação 1 minuto e duração de 3 a 5 minutos	Mioclonias, insuficiência adrenal, náuseas, vômitos	I

Opioides endovenosos			
Medicação	Doses	Efeitos adversos	Classe na gestação
Morfina	Em doses de 2-5 mg EV Doses VO, SC ou EV 10 mg a cada hora conforme dor Infusão EV: 5-10 mg EV/hora	Hipotensão, bradicardia, rebaixamento do nível de consciência, depressão do centro respiratório, miose pupilar, prurido, constipação intestinal, vômitos, retenção urinária e disforia. Espasmo do esfíncter de Oddi	C
Fentanila	Dose de ataque de 0,05 a 0,1 mg/kg e manutenção de 50 a 500 μg/h	Similar, ocorre menos disforia	C

12. Analgesia

Opioides						
Potência	Medicação	Nome comercial®	Dose inicial	Dose máxima	Efeitos adversos	Classe na gestação
Fracos	Codeína	Codein, Tylex	30/60 mg; 4-6 h	360 mg	Sedação excessiva, tonturas, náuseas e vômitos. Outros efeitos colaterais incluem depressão respiratória, bradicardia, depressão miocárdica, retenção urinária, euforia, miose e diminuição da motilidade gástrica	C
	Tramadol	Tramal, Sylador	50*/100 LP/50 EV ou IM* 100 EV ou IM*; 6-12 h	400 mg		C
Fortes	Fentanila	Fentanil® EV e Durogesic® transdérmico	Ampola com 0,05 mg/mL. Dose inicial: 25 a 100 µg (0,5 a 2 mL) ou 1 a 2 µg/kg. Dose de manutenção: 50 a 500 µg/h em infusão contínua Adesivos transdérmicos: 2,5/5/7,5/10 mg. Substituir o adesivo a cada 3 dias			C
	Meperidina ou petidina	Dolantina	Administração endovenosa: ampola com 100 mg/2 mL. Dose inicial: 10 a 30 mg IV (diluir uma ampola para 10 mL e fazer 1 a 3 mL) Administração intramuscular: 50 a 150 mg (1 a 3 mg/kg) a cada 3 ou 4 horas	1 g/dia (20 mg/kg)		C
	Morfina	Dimorf, Dolo Moff	10/10 EV/30/30 LP/60 LP/100 LP; 4-6 h. Comprimidos de liberação prolongada a cada 12 horas Administração endovenosa: dose inicial: 0,05 a 0,1 mg/kg (diluir uma ampola de 10 mg para 10 mL e fazer 2,5 a 5 mL). Dose de manutenção (infusão contínua): 0,8-10 mg/h			C
	Oxicodona	Oxycontin	10 LP/20 LP/40 LP; 12 h; 80 (doses maiores podem ser usadas em pacientes com tolerância)			C

* Tem medicamento genérico.
Fontes: adaptado de Dicionário de Especialidades Farmacêuticas (DEF) Interativo 2004/2005 e do Guia de Remédios 2005.

Analgésicos não opioides			
Medicação	Doses	Efeitos adversos	Classe na gestação
Paracetamol	500 mg a 1 g de 6 em 6 h, não exceder a dose de 4 g em 24 horas	Hepatotoxicidade dose-dependente. Não administrar em deficientes de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6-PD)	B
Dipirona	A dose habitual é de 500 a 1.000 mg de 6 em 6 h. Alternativa para efeito analgésico mais intenso: 2 g de 6 em 6 h	Náuseas e vômitos e, ocasionalmente, reações hipotensivas isoladas e, em casos raros, queda crítica da pressão arterial. Agranulocitose e reações anafiláticas e anafilactoides	B
Hioscina	10 mg de 6 em 6 h	Sonolência, tonturas, fadiga	C

13. Bloqueio neuromuscular

Medicação	Doses	Efeitos adversos	Classe na gestação
Succinilcolina (despolarizante)	Infusão em *bolus* de doses entre 0,5 e 1 mg/kg de peso	Fasciculações, hipercalemia, arritmias, bradicardia, rabdomiólise	C
Pancurônio	Dose inicial de 0,04 a 0,1 mg/kg seguida de dose de manutenção com incrementos a cada 25 a 60 minutos de 0,01 mg/kg	Hipotensão, prurido, raqueza muscular e taquicardia	C
Atracúrio	Dose de indução inicial é de 0,4 a 0,5 mg/kg e a manutenção pode ser feita com 11 a 13 µg/kg/min	Hipotensão, fraqueza muscular, *flushing*, broncoespasmo, urticária e taquicardia	C
Vecurônio	0,08-0,1 mg/kg por dose. Em infusão contínua, 0,1-0,15 mg/kg/h	Similar a atracúrio, menos broncoespasmo, melhor perfil cardiovascular	C
Rocurônio	0,6 mg/kg	Taquicardia, diminuição de resistência vascular periférica, taquicardia, hipertensão	I
Cisatracúrio	Iniciar em 0,18 mg/kg/h Manutenção de 0,06-0,12 mg/kg/h após evidência de bloqueio neuromuscular	Mínimos a transitórios. Podem ocorrer bradicardia, *flushing*, hipotensão e broncoespasmo	B

14. Anti-inflamatórios

Corticoides sistêmicos		
Indicação	Posologia	Efeitos adversos
Asma e doença pulmonar obstrutiva crônica	Prednisona: 20-60 mg ao dia Metilprednisolona: 20-60 mg EV a cada 6 h Hidrocortisona: 50-300 mg a cada 6 h	Sistema nervoso: quadros psicóticos, insônia, agressividade, alterações de humor, depressão Músculo: uso prolongado pode levar à miopatia Eletrólitos: retenção de sódio e água (causando edema e hipertensão arterial); hipocalemia Ósseo: desmineralização, com osso frágil e suscetível a fraturas espontâneas, inclusive de colo de fêmur Metabolismo: aumento da resistência à insulina, hiperglicemia, obesidade central, dislipidemia, hipertrigliceridemia etc. Imunossupressão: graves infecções (pseudomonas, vírus), reativação de zóster e infecções fúngicas Insuficiência adrenal: especialmente se usado por longo tempo e em dose alta. Gastrointestinal: náusea, vômitos, dispepsia, refluxo, sangramento gastrointestinal e úlcera gastroduodenal e pancreatite aguda Pele: atrofia, estrias violáceas, cicatrização prejudicada, acne, equimoses e hematomas Durante infusão intravenosa: se muito rápida, pode levar a arritmias
Doenças reumatológicas e inflamatórias	Até 0,3 mg/kg/dia (dose baixa), 0,4-0,9 mg/kg/dia (dose moderada) e 1-2 mg/kg/dia (dose alta), de prednisona ou prednisolona	
Reposição de glicocorticoides	Acetato de hidrocortisona 20-25 mg ao dia em doses divididas. Hidrocortisona 20 mg, fracionada em três doses e prednisona 5-7,5 mg 1 ou 2 x/dia.	
Pulsoterapia	1 g/dia durante 3 dias (10-30 mg/kg/dia) Deve ser administrada diluída em solução fisiológica ou glicosada (500 mL, no mínimo em 250 mL). O tempo mínimo de administração é de 3 horas	

Equivalência dos glicocorticoides e tempo de ação		
	Dose (mg)	Ação
Hidrocortisona	20	Curta
Cortisona	25	Curta
Prednisona	5	Intermediária
Prednisolona	5	Intermediária
Metilprednisolona	4	Intermediária
Triancinolona	4	Intermediária
Dexametasona	0,75	Longa
Betametasona	0,6	Longa

Terapia de suplementação da reposição de glicocorticoide	
Intercorrência	Dosagem
Doença febril leve Gastroenterite Colonoscopia	Hidrocortisona 25 mg
Colecistectomia Hemicolectomia Doença febril importante Pneumonia	Hidrocortisona 50-75 mg
Cirurgia cardíaca Ressecção hepática ou Whipple Pancreatite Sepse	Hidrocortisona 50 mg a cada 6 h

Anti-inflamatórios não hormonais

Droga	Nome comercial®	Dose	Aprovado FDA	Classe na gestação	Efeitos adversos
Ácido carboxílico					Lesão da mucosa gastrointestinal, *rash*, nefrite intersticial, injúria renal aguada (IRA), necrose papilar, inibição da agregação plaquetária (irreversível pelo AAS), hepatoxicidade (tanto hepatocelular quanto colestática), pancreatite (AAS e sulindac), cefaleia, zumbido e tonteiras, meningite asséptica (ibuprofeno), rinite e asma em atópicos (AAS), hipertensão arterial sistêmica, descompensação de insuficiência cardíaca congestiva (ICC), toxicidade da medula óssea (fenilbutazona) Contraindicações: úlcera péptica ativa, insuficiência renal, ICC e hepatopatia
Aspirina	AAS, Aspirina	500 mg 2,4-6 g/24 h 4-5 x/dia	AR, OA, EA, AIJ, RPM	C D se dose alta no 3° trimestre	
Ácido propiônico					
Ibuprofeno	Motrin	600-800 mg, máximo 3.200 mg/d	AR, OA, AIJ	C D se dose alta no 3° trimestre	
Naproxeno	Naprosin, Flanax	250, 500 mg 2 x/dia, máximo: 1.500 mg/d			
Cetoprofeno	Profenid	75 mg 3 x/dia	AR, OA		
Derivados do ácido acético					
Indometacina	Indocid	25, 50 mg 3-4 x/dia máximo: 150 mg/d	AR, OA, G, EA	B; D (uso > 48 h ou > 34 sem. gestação)	
Sulindac	Clinoril	150, 200 mg 2 x/dia	AR, OA, AS, RPM, G	B; D no termo	
Diclofenaco	Voltaren	50 mg 3 x/dia, 75 mg/d	AR, OA, EA	.	
Ácido enólico					
Piroxican	Feldene	10, 20 mg/dia	AR, OA	B; D (3° trimestre)	
Fenilbutazona	Butazona	100 mg 2 x/dia, máximo: 600 mg/d	EA, G		
Meloxican	Movatec	7,5 mg/dia, máximo: 15 mg	OA, AR		
Fenamato					
Ácido mefenâmico	Ponstan	250 mg 4 x/dia	AR, AO	C	
Inibidores de COX-2					
Rofecoxibe	Vioxx	25 mg/dia, máximo: 50 mg/dia	OA	C; D (> 34 sem.)	
Celecoxibe	Celebra	100-200 mg/dia	OA, AR		
Etoricoxibe	Arcoxia	90-120 mg/dia	OA		
Valdecoxibe	Bextra	10-20 mg/dia	AO		

NEUROLOGIA

15. Medicações específicas para cefaleia

Medicação	Dose inicial	Efeitos adversos	Classe na gestação
Ergotamínicos	Tartarato de ergotamina 1 a 2 mg VR ou SL ou mesilato de dihidroergotamina em spray nasal (cada *puff* tem 0,5 mg). A dose total de ergotamínicos não deve exceder 10 a 12 mg por semana	Tonturas, sonolência, *flushing* são relatados com certa frequência, podem causar cianose periférica, vasoespasmo coronariano e crises hipertensivas	X
Triptanos	Sumatriptano: 6 a 12 mg/dia SC ou 50 a 200 mg/dia VO ou spray nasal 20 a 40 mg/dia Zolmitiptano: 2,5 a 5 mg/dia VO Rizatriptano: 5 a 10 mg/dia VO (também tem apresentação "waffer") Naratriptano: 2,5 a 5 mg/dia VO	Vertigens, tonturas, sensação de calor e de fraqueza, náuseas, vômitos, dispneia e aperto no peito. Sumatriptano subcutâneo associado com quadro anginoso	C

16. Medicações antivertiginosas

Medicação	Dose inicial	Efeitos adversos	Classe na gestação
Dimenidrato	Dose de 10-50 mg EV a cada 6 horas em dose máxima de 300 mg ao dia, ou por via oral 50-100 mg a cada 6-8 horas	Sonolência, secura da boca, visão turva e confusão mental	B
Flunarizina	10 mg ao dia	Cansaço, sonolência e raramente manifestações extrapiramidais	I
Cinarizina	Dose de 75 a 100 mg ao dia em dose única ou dividida em 2 doses	Sonolência, aumento de peso, apatia e sintomas dispépticos	I

17. Anticonvulsivantes

Medicação	Indicações específicas	Doses	Efeitos adversos	Classe na gestação
Fenitoína	Crises que não cessaram com benzodiazepínico	Dose de 20 mg/kg, não ultrapassando a velocidade de infusão de 50 mg/minuto nos adultos e de 25 mg/minuto para as crianças	Tonturas, cefaleia, insônia, ataxia e tremores: pode causar hepatite e quadro grave de hipersensibilidade com Stevens-Johnson e pseudolinfoma, e ainda evoluir com citopenias	D
Fenobarbital	Pacientes com contraindicação ou falta de resposta a hidantal Convulsões associadas a abstinência	EV: 10 mg/kg para os adultos, e 15 a 20 mg/kg para as crianças. A velocidade máxima de infusão é de 100 mg/minuto	Letargia, tontura, ataxia e confusão mental. Quadros de hepatite medicamentosa, quadros hematológicos com citopenias e quadros dermatológicos com *rash* e síndrome de Stevens-Johnson	D
Carbamazepina	Raramente usada em mal epiléptico Muito usada em analgesia para dor neuropática	Analgesia: iniciar com 100 mg, 2 vezes no primeiro dia, com aumento de até 200 mg em dias alternados em frações de 100 mg a cada 12 horas até o alívio da dor. Manutenção: 200 mg a 1,2 g/dia em várias doses. Dose máxima: 1,2 g/dia	Sedação, tontura, ataxia e quadros hepáticos, cutâneos e hematológicos. Hiponatremia, secreção inapropriada de hormônio antidiurético (ADH)	D
Ácido valproico			Sonolência, tonturas e ataxia são relatados. Aumento de enzimas hepáticas, *rash* e trombocitopenia	D
Gabapentina	Anticonvulsivante de escolha para dor neuropática	Dose inicial: para analgesia: 300 mg em dose única à noite, passando-se para 300 mg de 12/12 h e, posteriormente, para 300 mg de 8/8 h, com os acréscimos realizados a cada 3 a 7 dias. Posteriormente, pode-se aumentar a dose em 300 mg a cada 7 dias conforme a necessidade e efeitos colaterais, sendo a dose terapêutica geralmente entre 1.800 e 3.600 mg ao dia	Sedação e tontura são os sintomas mais comuns, mas podem ocorrer ataxia, diplopia, ganho de peso e dispepsia	C

18. Medicamentos que devem ser evitados na porfiria

Evitar	Evitar	Seguro	Seguro
Álcool	Derivados do ergot	Acetaminofeno (paracetamol)	Glicocorticoides
Barbitúricos	Estrógenos	Aspirina	Insulina
Carbamazepina	Glutamida	Atropina	Opioides
Carisoprodol	Griseofulvina	Bromidas	
Clonazepam	Metoclorpramida	Cimetidina	
Danazol	Fenitoína	Eritropoetina	
Diclofenaco (possivelmente outros anti-inflamatórios não esteroides [AINE])	Primidona	Gabapentina	

19. Medicamentos que diminuem o limiar convulsivo

Antidepressivos tricíclicos	Fenotiazidas	Norepinefrina	Penicilinas
Opioides	Bupropiona	Epinefrina	Cefalosporinas
Quinolonas	Simpaticomiméticos	Fenilefrina	Anfotericina
Imipenem	Anti-histamínicos	Feninalamina	Inibidores da monoamina oxidase (MAO)
Flumazenil	Maprotilina	Propofol	Doxepina
Ciclobenzaprina	Lidocaína	Mexiletina	Nefazodona
Triptanos	Haloperidol	Inibidores da recaptação da serotonina	Ciclosporina
Contraceptivos orais	Teofilina e aminofilina	Outros neurolépticos como olanzapina	Enflurano e isoflurano

20. Medicamentos a serem evitados em pacientes com miastenia

Drogas que prejudicam a transmissão da junção neuromuscular e podem aumentar a fraqueza	
Antibióticos	Ritonavir
Aminoglicosídeos	Quinidina
▪ Tobramicina	▪ Quinina
▪ Gentamicina	▪ Cloroquina
▪ Netilmicina	▪ Preparações que contêm magnésio (e evitar hipermagnesemia)
▪ Neomicina	
▪ Estreptomicina	
▪ Kanamicina	
Fluoroquinolonas	
▪ Ciprofloxacina	
▪ Norfloxacina	
▪ Ofloxacina	
▪ Gatifloxacina	
Tetraciclinas	
Clindamicina	
Sulfonamidas	
Penicilinas – consideradas seguras, porém há relatos de casos isolados com ampicilina causando depressão respiratória	
Macrolídeos	
▪ Azitromicina	
▪ Claritromicina	

Drogas implicadas como potencialmente prejudiciais em pacientes com *miastenia gravis* com base em relatos de casos anedóticos ou estudos de microeletrodos *in vitro*
Bloqueadores beta
▪ Propanolol
▪ Oxprenolol
▪ Timolol
▪ Practolol
▪ Atenolol
▪ Labetalol
▪ Metoprolol
▪ Nadolol
Bloqueadores dos canais de cálcio
▪ Verapamil
Outras drogas cardíacas
▪ Procainamida
▪ Bretilium
▪ Trimethafan
Anticonvulsivantes
▪ Fenitoína
▪ Barbitúricos
▪ Ethosuximide
▪ Gabapentina
Medicamentos oftalmológicos
▪ Timolol
Medicações psiquiátricas
▪ Lítio
▪ Fenotiazinas
▪ Amitriptilina
▪ Imipramina
▪ Haldol
▪ Anfetaminas

PNEUMOLOGIA

21. Medicações para asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)

Anticolinérgicos				
Medicação	Dose	Apresentação	Efeitos adversos	Classe na gestação
Brometo de ipratrópio	Aerosol: a dose usual é de 2 a 3 *puffs* (400 a 600 μg) com intervalo de 6 a 8 horas Nebulização: a dose usual é de 20 a 50 gotas diluídas em 3-5 mL de soro fisiológico, com intervalo de 4 a 6 horas	Atrovent spray: cada jato do aerossol contém 200 μg Atrovent (solução da inalação): cada 1 mL (20 gotas) equivale a 250 μg	Cefaleia, mialgias, boca seca, tremores e tonturas. Efeitos colaterais graves: anafilaxia, angioedema, laringoespasmo e broncoespasmo paradoxal	B
Brometo de tiotrópio	Cápsulas para inalação: a dose usual é de 1 cápsula ao dia (18 μg)	Spiriva®: cápsulas de 18 μg		B

<table>
<tr><th colspan="4">Agonistas β_2-adrenérgicos</th></tr>
<tr><th>Medicação</th><th>Dose inicial</th><th>Efeitos adversos</th><th>Classe na gestação</th></tr>
<tr><td>Salbutamol ou albuterol</td><td>Aerossol: dose usual de 200 a 400 μg, com intervalo de 4-6 h. A forma inalatória também pode ser usada em pronto-socorro, na dose de 200 a 400 μg até de 20 em 20 minutos na primeira hora
Nebulização: 10 a 20 gotas diluídas em 3 a 5 mL de soro fisiológico, com intervalo de 4-6 h</td><td rowspan="3">Tremores, náuseas, taquicardia e nervosismo, aumento da pressão arterial e tontura
Os efeitos adversos mais graves são: arritmias, prolongamento do intervalo QT, hipersensibilidade, broncoespasmo paradoxal, edema pulmonar, isquemia miocárdica, hipocalemia, hiperglicemia e convulsões. O fenoterol inalatório é mais assocido a efeitos colaterais que o salbutamol</td><td>C</td></tr>
<tr><td>Fenoterol</td><td>Aerossol: dose usual de 200 a 400 μg, com intervalo de 4-6 h. A forma inalatória também pode ser usada em pronto-socorro, na dose de 200 a 400 μg até de 20 em 20 minutos na primeira hora
Nebulização: 10 a 20 gotas diluídas em 3 a 5 mL de soro fisiológico, com intervalo de 4-h horas</td><td>C</td></tr>
<tr><td>Terbutalina</td><td>Nebulização: 10 a 20 gotas diluídas em 3 a 5 mL de soro fisiológico, com intervalo de 4-6 h. No Brasil, a nebulização é a apresentação mais usada
Parenteral:
Subcutâneo ou intramuscular: dose de 250 a 500 μg até de 4-4 h. Em casos graves, a dose de 250 a 500 μg pode ser repetida a cada 30 minutos, máximo de 1.000 μg em 4 h
Intravenosa: a dose inicial é de 25 μg/minuto. A dose pode ser aumentada em 5 a 10 μg/minuto de 10 em 10 minutos</td><td>C</td></tr>
</table>

β_2 inalatório de longa duração

<table>
<tr><th>Medicação</th><th>Dose</th><th>Apresentação</th><th>Efeitos adversos</th><th>Classe na gestação</th></tr>
<tr><td>Salmeterol</td><td>50 μg de 12-12 h</td><td>25 μg de salmeterol
50 μg por puff
50 μg de salmeterol + 100 μg de fluticasona
50 μg de salmeterol + 250 μg de fluticasona
50 μg de salmeterol + 500 μg de fluticasona</td><td rowspan="2">Tremores, náuseas, taquicardia e nervosismo, aumento da pressão arterial e tontura
Os efeitos adversos mais graves são: arritmias, prolongamento do intervalo QT, hipersensibilidade, broncoespasmo paradoxal, edema pulmonar, isquemia miocárdica, hipocalemia, hiperglicemia e convulsões. O fenoterol inalatório é mais assocido a efeitos colaterais que o salbutamol</td><td>C</td></tr>
<tr><td>Formoterol</td><td>12 μg de 12-12 h</td><td>12 μg de formoterol por cápsula inalatória
12 μg de formoterol + 200 μg de budesonida
12 μg de formoterol + 400 μg de budesonida
6 μg de formoterol + 100 μg de budesonida
6 μg de formoterol + 100 μg de budesonida</td><td>C</td></tr>
</table>

Corticoides inalatórios (corticoides sistêmicos, ver Seção 14)	
Medicação	**Posologia**
Dipropionato de beclometasona	Baixa dose: 250 a 500 μg ao dia Dose média: 500 a 1.000 μg ao dia Alta dose: > 1.000 μg ao dia São usados em 2 tomadas diárias
Dipropionato de beclometasona em cápsulas	Baixa dose: 100 a 250 μg ao dia Dose média: 250 a 500 μg ao dia Alta dose: > 500 μg ao dia São usados em 2 tomadas diárias
Budesonida	Baixa dose: 200 a 600 μg ao dia Dose média: 600 a 1.000 μg ao dia Alta dose: > 1.000 μg ao dia Uma a duas tomadas ao dia
Fluticasona	Baixa dose: 100 a 250 μg ao dia Dose média: 250 a 500 μg ao dia Alta dose: > 500 μg ao dia Duas tomadas ao dia

Metilxantinas

Medicação	Dose inicial	Efeitos adversos	Classe na gestação
Aminofilina intravenosa	Dose inicial em *bolus* de 6,0 mg/kg de peso, intravenoso, durante 20 a 30 minutos (manter uma infusão de no máximo 25 mg/min). A dose de manutenção é 0,5 mg/kg/h para o não fumante e de 0,8 mg/kg/h para o tabagista	Náusea, vômitos, epigastralgia, diarreia, cefaleia, irritabilidade, insônia, hiperexcitabilidade, tremores, febre, convulsões, palpitações, taquicardia, *flushing*, hipotensão, arritmias ventriculares, taquipneia, aumento da diurese, hipoglicemia, *rash* cutâneo, alopecia e secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SSIADH)	C
Teofilina	Dose inicial de 5,0 mg/kg (infusão < 25 mg/min) e manutenção com 0,4 mg/kg/h	Efeitos colaterais graves: convulsões, parada respiratória e arritmias (mais frequentes em infusões rápidas ou com níveis séricos muito aumentados) É IMPORTANTE MONITORAR NÍVEIS SÉRICOS	I

APARELHO DIGESTIVO

22. Síndromes dispépticas e sangramento digestivo

Antagonistas do receptor H_2 de histamina			
Medicação	**Dose inicial**	**Efeitos adversos**	**Classe na gestação**
Ranitidina (B)	Úlcera gástrica ou duodenal ativa: 150 mg VO, 2 vezes ao dia por 4 a 8 semanas ou 300 mg antes de dormir. Por via IM ou IV (diluído em 100 mL de SF 0,9% e infundido em 15 a 20 minutos) a cada 6 a 8 horas Prevenção de úlcera de estresse: 150 mg 2 vezes ao dia ou 50 mg IM ou IV a cada 6 a 8 horas Síndromes hipersecretoras: 150 mg VO 2 vezes ao dia. Dose deve ser ajustada de acordo com a resposta do paciente Dispepsia funcional: 150 mg VO 2 vezes ao dia por 4 semanas Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE): 150 mg 2 a 4 vezes ao dia por 6 a 8 semanas. Frequentemente é necessária a terapia de manutenção, com 150 mg duas vezes ao dia Dose máxima: 6 g/dia	Sistema nervoso central (SNC): cefaleia, vertigem, zumbido Cardiovascular: arritmias Trato gastrointestinal (TGI): diarreia, constipação, boca seca, raramente hepatites Hematológico: leucopenia e plaquetopenia *Rash* cutâneo	B
Famotidina	20 mg VO duas vezes ao dia ou 40 mg antes de dormir	Similar	B
Nizatidina	150 mg VO duas vezes ao dia ou 300 mg antes de dormir		B
Cimetidina	400 mg VO duas vezes ao dia		B

Inibidores da bomba de prótons (PBI)			
Medicação	Doses	Efeitos adversos	Classe na gestação
Omeprazol	Úlcera duodenal ativa: 20 mg VO por 4 a 8 semanas Úlcera gástrica ativa: 40 mg VO por 4 a 8 semanas Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE): 20 mg VO por 4 a 8 semanas Condições hipersecretoras: dose individualizada. Começar com 60 mg VO	Cefaleia, vertigem, diarreia, dor abdominal, náuseas, vômitos e infecções do trato respiratório superior	C
Pantoprazol	Semelhante ao omeprazol		C
Lanzoprazol	Como regra geral, as doses de 15 e 30 mg são equivalentes às indicações posológicas de 20 e 40 mg do omeprazol		C
Rabeprazol sódico	As doses de 20 e 40 mg são equivalentes às doses do omeprazol		C
Esomeprazol magnésio	Similar ao omeprazol		C

23. Drogas para encefalopatia hepática

Medicação	Doses	Efeitos adversos	Classe na gestação
Lactulose	60 a 150 mL por dia, divididos em 3 tomadas, com controle das evacuações (objetivo 2 a 4 evacuações diárias)	Diarreia, flatulência	B
Neomicina	2 a 8 g, divididos em 4 doses	Nefro e ototoxicidade	C
Flumazenil	1 a 2 mg, em *bolus*, uso controverso	Convulsão, arritmias, reações de hipersensibilidade	I

24. Sangramento varicoso e síndrome hepatorrenal

Medicação	Indicação	Doses	Efeitos adversos	Classe na gestação
Terlipressina	Sangramento varicoso Tratamento da síndrome hepatorrenal	2 mg em *bolus*, na admissão do paciente e 1 a 2 mg de 4 em 4 horas por 24 a 48 horas. Na síndrome hepatorrenal, uso por até 2 semanas (para quando creatinina < 1,5 mg/dL)	Dor abdominal e diarreia são frequentes, pode levar a bradicardia e aumento do intervalo QT, aumento de pressão arterial	I
Octreotide	Hemorragia digestiva por varizes esofágicas e em alguns estudos como adjuvante em síndrome hepatorrenal Como tratamento de acromegalia, tumores pancreáticos neuroendócrinos...	50 µg EV em *bolus* e depois 50 µg EV por hora (uso por até 72 horas)	Dor abdominal, diarreia, tontura, pode causar bradicardia, hipertensão, hiperglicemia, colelitíase	I
Somatostatina	Hemorragia digestiva por varizes esofágicas, outras indicações similares às de octreotide	250 µg v em *bolus* e depois 250 µg por hora (uso por até 72 horas)	Desconforto abdominal, *flushing*, náuseas e bradicardia	I
Pentoxifilina	Hepatite alcóolica prevenindo síndrome hepatorrenal Claudicação intermitente	400 mg 3 vezes ao dia VO ou IV	Cefaleia, vertigens, náuseas, vômitos e dispepsia	C

25. Antieméticos

Medicação	Doses	Efeitos adversos	Classe na gestação
Metoclorpramida	10 mg VO ou EV até 4 vezes ao dia Dose máxima 1-2 mg/kg ao dia	Bradicardia, hipotensão e hipertensão arterial. Sonolência, agitação, acatisia e distonias	B
Domperidona	10-20 mg 3 a 4 vezes ao dia	Xerostomia, cefaleia	C
Ondansetron	4-8 mg VO ou EV 3 vezes ao dia ou 24-32 mg EV em dose única diaria	Constipação, cefaleia, fadiga, prurido	B
Granisetron	1 mg EV	Cefaleia, constipação, fraqueza, hipertensão arterial	B

26. Antidiarreicos

Medicação	Doses	Efeitos adversos	Classe na gestação
Loperamida	Dose inicial é de 4 mg, seguida por 2 mg a cada dejeção com fezes não formadas. A dose diária não deve exceder 16 mg ao dia	Dor e distensão abdominal, náuseas, vômitos e constipação	B
Sacharomyces boulardi	250 mg VO 2 vezes ao dia	Constipação, flatulência	B
Racecadotril	100 mg VO 3 vezes ao dia	Constipação, dor abdominal	I

RENAL E METABÓLICO

27. Insulinoterapia

Ação dos diversos tipos de insulina					
Preparações de insulina	Tipo de ação	Início da ação	Pico de ação	Duração de ação	Efeitos adversos
Aspart ou lispro	Ultrarrápida	5-15 min	1-2 h	4-6 h	Hipoglicemia, palpitações, taquicardia, parestesias, alergia e insulina, diaforese, anafilaxia, edema, hipocalemia
Regular	Rápida (R)	30-60 min	2-4 h	6-10 h	
NPH/lenta	Intermediária	1-2 h	6-8 h	10-20 h	
Ultralenta	Prolongada	2-4 h	Não previsível	16-20 h	
Levemir	Prolongada	3-4 h	3-14 h	6-23 h	
Glargina	Prolongada	2-4 h	Sem pico	~24 h	

Pacientes recém-diagnosticados: dose inicial de insulina 0,4-0,8 U/kg/dia em esquema de insulinização dividida em dose basal, para satisfazer necessidades diárias, e doses em *bolus* para correção de hiperglicemia usando-se proporção de aproximadamente 50% basal e 50% *bolus*. O tratamento intensivo consiste na administração subcutânea diária de duas ou mais doses de insulina de ação intermediária ou uma a duas doses de insulina prolongada (insulina basal) associadas à insulina rápida ou ultrarrápida antes das refeições (insulina *bolus*).

Infusão intravenosa contínua de insulina (IICI)

Preparo da solução para infusão contínua de insulina:

- Concentração de 1 U/mL de solução salina. Pode ser usada uma concentração maior se o paciente tem restrição de aporte hídrico. Exemplo: 250 U em 250 mL de salina.
- Iniciar com 1 U/h ou 0,02 U/kg/h. Usar uma dose menor em pacientes com insuficiência renal, hepática ou com baixo índice de massa corporal.
- Dose maior (≥ 2 U/h) quando as necessidades de insulina pré-admissionais são altas, se há condições que predizem a presença de resistência insulínica.

28. Medicação para tratamento do *diabetes insipidus*

Medicação	Indicação	Doses	Apresentação	Efeitos adversos	Classe na gestação
Acetato de desmopressina	Tratamento de *diabetes insipidus* (DI) de origem central, sangramentos por alterações plaquetárias, doença de Von Willebrand	Para DI: inicia-se com dose de 0,1 mg via oral (se comprimido) ou 5 µg/dia via nasal (0,05 mL da solução nasal) divididos em duas tomadas ou em dose única à noite para evitar diurese noturna. A dose habitual em adultos é 0,1 a 0,2 mg 2 a 3 vezes ao dia, se comprimido e 2,5 a 20 µg/dia, se nasal. Raramente é necessário atingir dose máxima de 1,2 mg (via oral) ou 40 µg (via nasal)	DDAVP® *spray*: 1 *puff* = 10 µg DDAVP® solução nasal: 1 mL = 100 µg DDAVP® comprimido: 1 comprimido = 0,1 mg ou 0,2 mg DDAVP® ampola: 1 mL = 4 µg	Cefaleia, náuseas, congestão nasal, rinite, pletora e cólicas abdominais. O uso de doses elevadas pode levar à retenção hídrica, com consequências como: hipertensão, hiponatremia, descompensação de insuficiência cardíaca congestiva	C

29. Medicação para tratamento da hipercalcemia

Medicação	Doses	Efeitos adversos	Classe na gestação
Pamidronato	Dose de 30 mg se calcemia < 12 mg/dL; 60 mg se calcemia entre 12 e 13,5 mg/dL; e 90 mg se calcemia > 13,5 mg/dL em dose única. Diluir em 250 mL de SF a 0,9% ou SG 5%	Febre, mialgias e linfopenia. Outros efeitos similares a bifosfonados orais	D
Ácido zoledrônico	4 mg EV, correr em 15 minutos	Similar	D
Calcitonina	Dose de 4 U/kg a cada 8 ou 12 horas, benefício na hipercalcemia limitado às primeiras 48 a 72 horas	Náusea, vômitos, *flushing* na face e mãos	C

Bifosfonatos orais			
Medicação	Doses	Efeitos adversos	Classe na gestação
Alendronato	Dose diária de 5 a 10 mg ou semanal de 70 mg	Náuseas, vômito e queimação retroesternal; hipocalcemia pode ocorrer	C
Risendronato	Dose diária de 5 mg ou semanal de 35 mg		C

30. Medicações para reposição de cálcio na hipocalcemia

Sais de cálcio

Dose diária de cálcio elementar – de 1.000 a 1.500 g. A suplementação de cálcio varia de 500 a 1.000 g conforme a quantidade de cálcio na dieta. Deve ser dado após as refeições devido à sua melhor absorção no meio ácido. Caso seja necessária apenas uma dose diária, deve ser dada à noite.

Percentagem de cálcio elementar nos vários tipos de sais		
Sal de cálcio (todos classe C na gestação)	Efeitos adversos	Cálcio elementar (%)
Carbonato de cálcio	Constipação intestinal, anorexia, náuseas, vômitos, dor abdominal, cefaleia, confusão mental, hipofosfatemia, hipercalcemia, hipercalciúria e síndrome *milk-alcali*	40,0
Fosfato de cálcio		39,0
Acetato de cálcio		25,0
Citrato de cálcio		21,0
Lactato de cálcio		13,0
Gluconato de cálcio		9,0
Glucobionato de cálcio		6,5

Reposição parenteral na hipocalcemia sintomática			
Medicação	Doses	Efeitos adversos	Classe na gestação
Gluconato de cálcio	1 a 2 ampolas (10-20 mL equivalem a 1-2 g de cálcio) em 100 mL de salina fisiológica; manutenção: 0,5-1,5 mg/kg de cálcio por hora, cada 1 mL tem 9 mg de cálcio elementar	Arritmia, bradicardia, hipotensão arterial, bradicardia, síncope e outros efeitos colaterais das formulações de cálcio oral	C
Cloreto de cálcio	Mesma dose de cálcio, mas 1 mL da solução tem 27 mg de cálcio elementar	Similares aos do gluconato	C

Vitamina D			
Medicação	Doses	Efeitos adversos	Classe na gestação
Vitamina D	Doses de 400 a 800 UI vitamina D2 ou 0,25 a 0,50 µg/dia calcitriol (vitamina D3) ao dia	Sintomas gastrointestinais, hipercalcemia, hipercalciúria, calcificação metastática	D

31. Drogas para tratamento do hipertireoidismo descompensado

Medicação	Doses	Efeitos adversos	Classe na gestação
Propiltiouracil	Dose entre 200-900 mg ao dia, excepcionalmente 1.200 mg ao dia divididos em 2 a 3 doses	Agranulocitose, trombocitopenia e anemia aplástica, alargamento de tempo de protrombina. Síndrome lúpus-*like* e hepatite	D
Metimazol	Dose inicial de 10-30 mg dia, em 1-2 doses diárias, dose máxima entre 60-100 mg ao dia	Similares	D

32. Reposição de hormônio tireoidiano

Medicação	Doses	Efeitos adversos		Classe na gestação
Levotiroxina	12,5-25 µg ao dia em idosos e cardiopatas, 25-50 µg am pacientes jovens e saudáveis	100-125 µg ao dia	Angina, arritmia, taquicardia, alopecia, nervosismo, aumento de transaminases, diarreia, vômitos, febre, intolerância ao calor	A

33. Medicações para tratamento da hipercalemia

Medicação	Indicação	Doses	Efeitos adversos	Classe na gestação
Sais de cálcio	Hipercalemia associada a alterações eletrocardiográficas	10 a 20 mL do gluconato de cálcio em 100 mL de cloreto de sódio 0,9% ou em soro glicosado e infunde-se em 2 a 5 minutos. Pode ser repetida, duração de efeito 30-60 min	Vide reposição de cálcio	C
Poliestireno sulfonato		Dose média diária é de 15 a 60 g ao dia e deve ser diluída em 20-100 mL de líquidos, podendo ser usados sorbitol ou manitol a 10% A dose é dividida em 1 a 4 vezes ao dia, por via oral ou via retal	Irritação gástrica, anorexia, náuseas e vômitos, hipocalemia, hipocalcemia, impactação fecal e retenção significativa de sódio	C

34. Reposição de potássio na hipocalemia

- KCl xarope 6 %: 15 mL têm 12 mEq de potássio. Dose usual: 10 a 20 mL após as refeições, 3 a 4 vezes ao dia.
- KCl comprimidos: 1 comprimido tem 6 mEq de potássio. Dose usual: 1 a 2 comprimidos após as refeições, 3 a 4 vezes ao dia.
- KCl 19,1% – injetável: cada 1 mL tem 2,5 mEq de potássio. As ampolas são de 10 mL, portanto cada ampola tem 25 mEq de potássio; são diluídas em solução fisiológica.

35. Quelantes de fósforo

Medicação	Doses	Efeitos adversos	Classe na gestação
Hidróxido de alumínio	300-600 mg 3 vezes ao dia junto com as refeições, o que equivale a uma a duas colheres de medida	Constipação, dores abdominais, impactação fecal, náuseas e vômitos. Hipofosfatemia, hipomagnesemia. Seu uso prolongado pode estar associado a osteomalácia	C
Sevelamer	800-1.600 mg 3 vezes ao dia junto às refeições, iniciar com 400 mg	*Rash*, vômitos, náuseas, dispepsia, rinofaringite	C

DOENÇAS INFECCIOSAS

36. Antibióticos

Penicilinas				
Medicação	Indicações	Dose	Efeitos adversos	Classe na gestação
Penicilina cristalina	Meningite por *Neisseria meningitidis* e *Streptococcus pneumoniae*, difteria, sífilis (forma neurológica), infecções por anaeróbios (exceto *Bacteroides fragilis*), leptospirose, actinomicose, infecções estreptocócicas	6.000.000-24.000.000 UI/dia divididos 4/4 h	Náuseas, vômitos e diarreia são os efeitos colaterais mais relatados com as penicilinas. Reações de hipersensibilidade, anemia hemolítica, também relatada hipopotassemia com alcalose metabólica com a carbenicilina	B
Penicilina procaína	Faringoamigdalite estreptocócica, erisipela e gonorreia	400.000 UI IM a cada 12/12 h		B
Penicilina benzatina	Faringoamigdalite estreptocócica, profilaxia para febre reumática e sífilis	1.200.000 UI IM		B
Oxacilina	Infecções por *Staphylococcus aureus*	100-200 mg/kg/dia 4/4 h		B
Ampicilina/amoxacilina	Infecções de vias aéreas superiores, infecções pulmonares, infecções urinárias, salmoneloses e meningites por *Listeria monocytogenes* e *Streptococcus agalactiae*	Ampicilina: 2,0-4,0 g/dia 6/6 h oral 100-200 mg/kg/dia EV Amoxacilina: 1,5-3,0 g/dia divididos em 8/8 h		B
Carbenecilina/ticarcilina	*Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* cepas de *Enterobacter*, *Acinetobacter*, *Serratia* e *Bacteroides fragilis*. Principalmente em infecções hospitalares. Ticarcilina: *Pseudomonas*	Carbenecilina: 200-800 mg/kg/dia divididos em 4/4 h Ticarcilina: 400-600 mg/kg/dia dose dividida a cada 4 ou 6 h		B

Medicação	Indicações	Dose	Efeitos adversos	Classe na gestação
Piperacilina	*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp. e *Proteus*	200-300 mg/kg/dia 4/4-6/6 h	Náuseas, vômitos e diarreia são os efeitos colaterais mais relatados com as penicilinas. Reações de hipersensibilidade, anemia hemolítica, também relatada hipopotassemia com alcalose metabólica com a carbenicilina	B
Ácido clavulânico + amoxicilina	Espectro semelhante ao da amoxacilina, com maior ação contra pneumocococo e *Haemophilus*	500 mg 8/8 h ou 875 mg a cada 12 h		B
Sulbactam + ampicilina	Perfil semelhante ao do ácido clavulânico. Ação bactericida contra *Acinetobacter baumannii*	2,0-6,0 g/dia de ampicilina associada a 1 a 3 g/dia de sulbactam (6/6 h)		B
Tazobactam + piperacilina	*Pseudomonas aeruginosa* e enterobactérias multirresistentes em ambiente hospitalar	12 g/dia piperacilina + 1,5 g/dia de tazobactam (8/8 h)		B

Carbapenêmicos				
Medicação	Indicações	Dose	Efeitos adversos	Classe na gestação
Imipenem	Infecções hospitalares graves por bactérias Gram-negativas multirresistentes	500 mg EV a cada 6 h	Náuseas, diarreia e vômitos. Convulsões principalmente em pacientes com lesão estrutural de sistema nervoso central	C
Meropenem	Comparativamente ao imipenem, maior atividade contra bacilos Gram-negativos e menor eficácia contra cocos Gram-positivos	3,0-6,0 g/dia divididos em 6/6 h	Semelhantes ao imipenem, mas com menor risco de convulsões	C
Ertapenem	Sem ação contra *Pseudomonas aeruginosa* e *Acynetobacter*, droga de escolha para cepas com betalactamase de espectro estendido	1 g/dia dose única diária		C

Monobactâmicos				
Medicação	Indicações	Dose	Efeitos adversos	Classe na gestação
Aztreonam	Bacilos Gram-negativos, especialmente enterobactérias e *Pseudomonas aeruginosa*	A dose habitual é de 3,0-8,0 g/dia divididos em 8/8 h ou 6/6 h	Poucos efeitos colaterais, principalmente intolerância gastrointestinal	B

Cefalosporinas de primeira geração				
Medicação	Indicações	Dose	Efeitos adversos	Classe na gestação
Cefalexina	Atividade contra diversas bactérias aeróbias Gram-positivas e Gram-negativas. Habitualmente usadas para *S. aureus* e alguns bacilos Gram-negativos (*E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*)	2,0-4,0 g/dia divididos em 6/6 h	Reações alérgicas cutâneas, assim como as penicilinas Pseudolitíase biliar é descrita com as cefalosporinas de terceira geração, efeitos hematológicos como granulocitopenia e trombocitopenia podem ocorrer. Anemia hemolítica com Coombs positivo também é descrita	B
Cefadroxil		1,0-2,0 g/dia divididos em 12/12h		B
Cefalotina		4,0-12,0 g/dia divididos em 6/6 h		B
Cefazolina		3,0-6,0 g/dia divididos em 8/8 h		B

Cefalosporinas de segunda geração				
Medicação	Indicações	Dose	Efeitos adversos	Classe na gestação
Cefoxitina	Ação semelhante à das de primeira geração contra Gram-positivos, ação maior para cocos Gram-negativos, hemófilos e enterobactérias	3,0-6,0 g/dia divididos em 8/8 h	Reações alérgicas cutâneas, assim como as penicilinas Pseudolitíase biliar é descrita com as cefalosporinas de terceira geração, efeitos hematológicos como granulocitopenia e trombocitopenia podem ocorrer. Anemia hemolítica com Coombs positivo também é descrita	B
Cefuroxima		2,25-4,5 g/dia divididos em 8/8 h EV, IM e 0,25-1,0 g/dia divididos em 12/12 h		B
Cefaclor		0,75-1,5 g/dia divididos em 12/12 h		B

Cefalosporinas de terceira geração				
Medicação	Indicações	Dose	Efeitos adversos	Classe na gestação
Cefotaxima	Maior atividade contra Gram-negativos em comparação com outras cefalosporinas	3,0-6,0 g/dia divididos em 8/8 h e dose máxima de 12,0 g/dia	Reações alérgicas cutâneas, assim como as penicilinas Pseudolitíase biliar é descrita com as cefalosporinas de terceira geração, efeitos hematológicos como granulocitopenia e trombocitopenia podem ocorrer. Anemia hemolítica com Coombs positivo também é descrita	B
Ceftriaxone		2,0-4,0 g/dia divididos em 12/12 h, a dose de 4,0 g/dia é reservada para o tratamento de meningites		B
Terceira geração com ação antipseudomonas				
Ceftazidima (B)		4,0-6,0 g/dia, divididos em 8/8 h		B

Cefalosporinas de quarta geração				
Medicação	Indicações	Dose	Efeitos adversos	Classe na gestação
Cefepime	Espectro contra *Pseudomonas aeruginosa*, ampliando espectro contra Gram-positivos	2,0-4,0 g/dia divididos em 12/12 h	Reações alérgicas cutâneas, assim como as penicilinas Anemia hemolítica com Coombs positivo também é descrita	B

Aminoglicosídeos				
Medicação	Indicações	Dose	Efeitos adversos	Classe na gestação
Estreptomicina	Tuberculose, brucelose, peste, tularemia, associada a ampicilina para enterococos	15 mg/kg/dia em dose única EV ou IM	Nefrotoxicidade e ototoxicidade principalmente afetando a função vestibular são efeitos colaterais comuns. Podem causar bloqueio neuromuscular e miopatias em pacientes com miastenia ou em uso de bloqueadores neuromusculares. Neurite periférica, febre e dermatite esfoliativa são mais raras	D
Amicacina	Infecções graves por enterobactérias, bacilos Gram-negativos	15 mg/kg/dia EV divididos em 12/12 h ou dose única		D
Gentamicina	Enterobactérias, Gram-negativos, adjuvante na endocardite por cocos Gram-positivos	3-6 mg/kg/dia EV ou IM divididos em 8/8 ou 12/12 h (dose única diminui insuficiência renal)		D
Tobramicina	Semelhante a gentamicina, melhora ação contra pseudomonas, *Acynetobacter* e *E. coli*	3-5 mg/kg/dia (EV ou IM) divididos em 8/8 h ou dose única		D

Macrolídeos				
Medicação	Indicações	Dose	Efeitos adversos	Classe na gestação
Eritromicina	Bactérias aeróbias Gram-positivas (estafilococo, estreptococos, corinebactérias, *Listeria monocytogenes*), cocos Gram-negativos (gonococo e meningococo), espiroquetas (*Treponema* spp. e *Leptospira* spp.), actinomicetos, riquétsias, *Chlamydia trachomatis, Mycoplasma pneumoniae, Legionella pneumophila*, micobactérias e alguns anaeróbios	1,0-2,0 g/dia divididos de 6/6 h	Náuseas, diarreia, dor abdominal, dispepsia e tonturas. Estudo recente com eritromicina achou associação desta com prolongamento do intervalo QT e arritimias cardíacas	B
Claritromicina	Atividade maior contra estreptococos e estafilococos	1,0-2,0 g/dia divididos de 12/12 h		C
Azitromicina	Similares às da eritromicina, mas melhor atividade contra Gram-negativos, porém com menor eficácia contra cocos e bacilos Gram-positivos	Em infecções leves é de 500 mg/no 1° dia, e nos dias 2 a 5 de 250 mg em infecções moderadas 1,0 g/dia (VO) Pneumonia comunitária e infecções graves: 1 g/dia EV		B
Roxitromicina	Principais indicações: infecções respiratórias altas, uretrites não gonocócicas e piodermites	300 mg/dia divididos de 12/12 h ou 1 x/dia		B

Antibióticos de espectro principalmente contra anaeróbios			
Medicação	Doses	Efeitos adversos	Classe na gestação
Clindamicina	600-2.400 mg/dia divididos em doses de 6/6 h ou 8/8 h (ação também contra Gram-positivos)	Anorexia, náuseas, vômitos e diarreia, estando associada com colite pseudomembranosa. Aumento de enzimas hepáticas, granulocitopenia e reações cutâneas eventualmente com Stevens-Johnson	B
Metronidazol	Giárdia: 750 mg/dia (8/8 h) *E. hystolytica*: 1,5-2 g/dia (8/8 h) Anaeróbios: 1,5-2 g/dia (8/8 h ou 12/12 h) EV ou VO (pouca ação contra outros agentes)	Diarreia, dor epigástrica, gosto metálico, urina com coloração escura e reações cutâneas são descritas	B
Cloranfenicol	Dose habitual é de 50-100 mg/kg/dia divididos em 6/6 h (Gram-positivos aeróbios, alguns Gram-negativos)	Aplasia de medula óssea (raramente). Recém-nascidos prematuros podem desenvolver síndrome cinzenta com distensão abdominal e cianose. Náuseas, vômitos, diarreia, glossite e neurite óptica	C

Derivados de sulfa				
Medicação	Indicações	Doses	Efeitos adversos	Classe na gestação
Sulfametoxazol--trimetropim (SMX-TMP)	Cocos Gram-positivos, *Pneumocystis carinii*, protozoários como *Isospora belli*, *Nocardia asteroides*. Droga de escolha para *Stenotrophomonas maltophilia*, tratamento de infecção de trato urinário	800 mg de SMX com 160 mg de TMP a cada 12 horas (EV ou IM) Pneumocistose: 75-100 mg/kg ao dia de SMX e 15-20 mg/kg ao dia de TMP, com a dose dividida a cada 6 ou 8 h por 21 dias	Náuseas e vômitos, anemia aplástica, anemia hemolítica e megaloblástica. Reações cutâneas com dermatite esfoliativa, Stevens-Johnson e necrólise epidêmica tóxica similar	C
Sulfadiazina	Toxoplasmose, nocardiose, infecção do trato urinário	Toxoplasmose: 2-6 g ao dia em dose dividida a cada 6 h		B/D

Glicopeptídeos e oxazolidinonas: medicações para cocos Gram-positivos resistentes			
Medicação	Doses	Efeitos adversos	Classe na gestação
Vancomicina	A dose habitual é de 2,0 g/dia divididos de 12/12 h, necessitando ajuste para função renal de preferência com a dosagem de vancomicina sérica	Ototoxicidade e reações cutâneas e em casos extremos podem evoluir com a "síndrome do homem vermelho", caracterizada por prurido e exantema eritematoso. Nefrite intersticial e necrose tubular aguda podem ocorrer, assim como reações de anafilaxia e também quadros reversíveis de neutropenia	C
Teicoplanina	400-800 mg/dia em dose única IM ou EV	Ototoxicidade, náuseas e vômitos, reações de hipersensibilidade	C
Linezolida	Dose habitual é de 1.200 mg/dia dividida em 12/12 h	Náuseas, descoloração da língua, cefaleia, reações cutâneas, trombocitopenia e leucopenia	C
Estreptograminas Quinupristina/dalfopristina	Dose habitual é de 22,5 mg/kg/dia dividida de 8/8 h	Exantema, náuseas, vômitos, prurido, artralgia, mialgia e astenia	I

Tetraciclinas				
Medicação	Indicações	Doses	Efeitos adversos	Classe na gestação
Tetraciclina	Doença de Lyme, brucelose, granuloma inguinal, infecções por *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, moléstia inflamatória pélvica aguda, ricketsioses, espiroquetas e cólera	1-2 g/dia divididos em 6/6 h	Dispepsia, náuseas, vômitos. Pancreatite pode ocorrer, assim como retardo no desenvolvimento ósseo de crianças	D
Doxiciclina		200 mg ao dia divididos de 12/12 h		D

Quinolonas				
Medicação	Indicações	Doses	Efeitos adversos	Classe na gestação
Ácido nalidíxico	Gram-negativos, sem ação contra pseudomonas	2-4 g/dia, divididos de 6/6 h	Náuseas, vômitos, dispepsia, aumento de transaminases e lesões tendíneas	C
Norfloxacina	Bacilos Gram-negativos entéricos	800 mg/dia, divididos em 12/12 h		C
Ciprofloxacina	Espectro contra Gram-negativos entéricos inclui ação contra pseudomonas	500-1.500 mg/dia, divididos em 12/12 h (VO) ou 400-1.600 mg/dia divididos em 12/12 h ou 8/8 h (EV)		C
Ofloxacina	Similar a ciprofloxacina, sem boa ação contra pseudomonas	400-800 mg/dia divididos em 12/12 h (VO/EV)		C
Levofloxacina	Inclui ação para pneumococo e germes atípicos, indicada em infecções respiratórias altas e baixas	500 mg/dia em dose única, via oral ou endovenosa, opcional dose de 750 mg em pneumonias		C
Moxifloxacina	Similar	400 mg/dia em dose única EV ou VO		C
Gemifloxacina	Similar	320 mg/dia dose única VO		C

Polimixinas				
Medicação	Indicações	Doses	Efeitos adversos	Classe na gestação
Colistina (I)	Bacilos Gram-negativos multirresistentes	Dose habitual é de 2,5 mg/kg/dia, divididos em 2 doses (máximo: 300 mg/dia, em média 200 mg ao dia), com ajuste de dose necessário para a função renal. 1 milhão de unidades = 33,3 mg	Nefrotoxicidade, bloqueio neuromuscular e neurotoxicidade	I
Polimixina B (I)				I

37. Principais antifúngicos

Medicação	Indicações e doses	Efeitos adversos	Classe na gestação
Fluconazol	Candidíase vaginal: 150 mg VO, dose única Candidíase orofaríngea: dose de ataque de 200 mg, seguida por dose diária de 100 mg por pelo menos 2 semanas Candidíase esofágica: dose de ataque de 200 mg, seguida por dose diária de 100 mg por 3 semanas no mínimo, e 2 semanas após a resolução dos sintomas. A critério clínico, doses de até 400 mg ao dia podem ser utilizadas Infecção urinária e peritonite por *Candida*: a dose utilizada é de 50-200 mg ao dia Infecções sistêmicas por *Candida*: a dose e a duração ideal do tratamento não estão bem estabelecidas. No entanto, a dose de 400 mg tem sido utilizada em estudos não comparativos Meningite criptocócica: 400 mg no primeiro dia, seguidos por 200-400 mg diários por 10-12 semanas após a negativação da cultura do liquor	Náusea, dor abdominal, vômitos e diarreia. Alterações de função hepática também podem ocorrer	C
Itraconazol	A dose utilizada no tratamento de aspergilose, histoplasmose, blastomicose e como terapia empírica para neutropenia febril é de 200 mg IV em 1 h de 12/12 h por 4 dias, seguida por uma dose diária de 200 mg até o final do tratamento. O tempo total da terapia antifúngica (venosa + oral) deve ser de no mínimo 3 meses, utilizando parâmetros laboratoriais e clínicos de resolução	Raros casos de hepatotoxicidade fulminante. Náuseas, vômitos, diarreia, *rash* cutâneo, tonturas e cefaleia. Casos de insuficiência cardíaca também foram descritos. O uso de altas doses (> 600 mg de itraconazol/dia) mostrou associação com um efeito semelhante ao da aldosterona, com hipertensão, hipocalemia e edema periférico	C
Voriconazol	Droga de escolha para o tratamento inicial de aspergilose invasiva e infecções por *S. apyospermun*. É ativo contra todas as espécies de *Candida*. Dose de ataque de 6 mg/kg (VO ou IV) a cada 12 h por duas doses, seguida por doses de 4 mg/kg a cada 12 h. A dose de manutenção oral é de 200 mg/dose para pacientes com mais de 40 kg e de 100 mg para pacientes adultos com menos de 40 kg	Fotopsia, *rash* cutâneo, síndrome de Stevens-Johnson e hepatotoxicidade. Outros efeitos menos comuns são: cefaleia, náusaas e vômitos, diarreia, dor abdominal e alucinações visuais	D

(continua)

Principais antifúngicos *(continuação)*

Medicação	Indicações e doses	Efeitos adversos	Classe na gestação
Anfotericina B	Infecções fúngicas graves ou potencialmente fatais. Preferir formulações lipídicas quando: insuficiência renal, efeitos severos durante a infusão, ausência de melhora ou progressão da doença após > 500 mg de dose cumulativa de anfotericina B Dose usual: 0,5-1,0 mg/kg/dia em dose única, administrada em infusão lenta (2 a 6 h). Doses maiores são utilizadas no tratamento de mucormicose e meningite por coccidioides. A dose das formulações associadas a lipídios varia entre 3-5 mg/kg de dose diária Anfotericina B lipossomal: tratamento empírico: 3 mg/kg/dia Infecção sistêmica por *Aspergillus*, *Candida* ou *Cryptococcus*: 3-5 mg/kg/dia Meningite criptocócica em pacientes HIV-positivos: 6 mg/kg/dia	Febre, *rash*, náusea, vômitos e calafrios e tromboflebite. Anorexia, náuseas, vômitos, dores generalizadas, anemia, cefaleia e piora da função renal. Um declínio reversível do ritmo de filtração glomerular ocorre em até 80% dos pacientes que recebem anfotericina B. Hipocalemia, azotemia, acidose tubular renal, hipostenúria e nefrocalcinose também podem ocorrer. Alterações em exames laboratoriais são comuns e incluem hipo ou hipercalemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, aumento de enzimas hepátices e bilirrubinas e elevação dos níveis de ureia e creatinina	B
Flucitosina	50 e 150 mg/kg/dia via oral (em média 100 mg/kg/dia) em quatro doses com intervalo de 6 horas	Anemia, trombocitopenia, agranulocitose. *Rash*, prurido, fotossensibilidade, ataxia, vertigem, alterações auditivas, alteração de enzimas hepáticas, insuficiência hepática, confusão mental, alucinações, convulsões, hipoglicemia, hipocalemia, reações alérgicas	C
Caspofungina	Aspergilose invasiva refratária a outros antifúngicos. É fungicida para todas as espécies de *Candida*. A dose de ataque é de 70 mg EV em 1 hora, seguida por uma dose diária de 50 mg	Reações à infusão como febre, calafrios e *flushing* ocorrem em menos de 1% dos pacientes. *Rash*, vômitos, hepatotoxicidade e flebite	C

38. Principais antiparasitários

Tratamento de doenças parasitárias			
Agente	**Tratamento de escolha**	**Alternativa**	**Comentários**
Ancilostomíase	Mebendazol	Albendazol Pamoato de pirantel	
Ascaridíase	Albendazol (eficaz em quase 100% dos casos)	Levamisole Pamoato de pirantel Mebendazol	Piperazina e óleo mineral em pacientes com obstrução intestinal
Amebíase	Metronidazol Tinidazol	Emetina	Alguns autores recomendam iodoquinol e paromicina para erradicar cistos
Cisticercose	Albendazol	Praziquantel	
Enterobíase	Albendazol Mebendazol	Pamoato de pirantel	
Esquistossomose	Praziquantel	Oxaminiquine	
Estrongiloidíase	Ivermectina Tiabendazol	Albendazol Cambendazol	
Tricuríase	Albendazol	Mebendazol	

(continua)

Tratamento de doenças parasitárias			
Agente	Tratamento de escolha	Alternativa	Comentários
Giardíase	Metronidazol Albendazol	Tinidazol Furazolidona	
Teníase	Praziquantel	Niclosamida Albendazol Mebendazol	
Himenolepsíase	Praziquantel	Niclosamida	
Toxocaríase	Dietilcarbamazina Albendazol	Mebendazol	
Malária por *P. falciparum*	Mefloquina	Quinino e doxiciclina	Obs.: em malária grave é recomendado o uso de artesunato EV
Malária por *P. vivax* e *ovale*	Cloroquina e primaquina		
Malária por infecção mista *P. falciparum* e *vivax*	Quinino e doxiciclina ou clindamicina		
Leishmaniose	Antimoniais pentavalentes	Anfotericina B e pentamidina	

Principais drogas antiparasitárias			
Medicação	Indicações e doses	Efeitos adversos	Classe na gestação
Albendazol	400 mg via oral em dose única, neurocisticercose tratada com dose de 15 mg/kg ao dia ou 400 mg divididos em 2 tomadas diárias	Icterícia e hepatite. Cefaleia, vertigens, náuseas e dor abdominal	C
Tiabendazol	Dose de 50 mg/kg ao dia até dose máxima de 3 g por 2 a 5 dias. Em caso de *larva migrans* visceral, manter tratamento por 7 dias	Náuseas, vômitos, vertigens, diarreia, dor abdominal, anorexia, eritema multiforme e icterícia colestética	C
Pamoato de pirantel	Dose de 500 mg a 1 g em adultos ou de 11 mg/kg em crianças em dose única	Cefaleia, exantema, tontura, anorexia, dispepsia, náuseas e diarreia	C
Ivermectina	0,15 mg/kg no tratamento da oncocercose e 0,2-0,4 mg/kg nos outros casos em dose única via oral	Cefaleia, prurido e edema cutâneo, aumento de transaminases	C
Levamisole	Dose única de 80 ou 150 mg via oral (em crianças, 80 mg)	Náuseas e vômitos em 20% dos pacientes. Diarreia, desconforto abdominal, cefaleia e tonturas são relatados	C
Mebendazol	Dose de 100 mg de 12/12 h por 2 dias	Diarreia, dor abdominal, fraqueza, leucopenia, angioedema e agranulocitose	C
Oxaminiquine	Adultos e crianças acima de 30 kg, dose única de 12-15 mg/kg	Vertigens em até 40% dos pacientes. Cefaleia, sonolência, aumento de transaminases, eosinofilia e raramente convulsões	C
Cambendazol	Dose de 5 mg/kg em dose única	Dores abdominais, cefaleia, náuseas e vômitos	I
Piperazina	Ascaridíase 75 mg/kg por 2 dias e repetir dose em 2 semanas. Na oxiuríase, dose de 65 mg/kg ao dia por 7 dias; principal indicação: oclusão por bolos de ascaris, usar óleo mineral associado nestes casos	Urticária, dispepsia, broncoespasmo e distúrbios neurológicos transitórios podem ocorrer, incluindo ataxia e convulsões (menos de 1% dos casos)	B

(continua)

Principais drogas antiparasitárias *(continuação)*

Medicação	Indicações e doses	Efeitos adversos	Classe na gestação
Niclosamida	2 g via oral em dose única para teníase, na himenolepsíase uso por 7 dias	Dor abdominal e náuseas (raros)	B
Praziquantel	Na esquistossomose, 40-75 mg/kg ao dia em doses divididas de 12/12 h por um dia. Na teníase, 10-10 mg/kg em dose única e na cisticercose 50-60 mg/kg divididos de 8/8 h por 14 dias; usar corticosteroides nos primeiros dias do tratamento de neurocisticercose	Náuseas, vômitos, dor abdominal, cefaleia urticária, vertigens. Hipertensão intracraniana durante tratamento da neurocisticercose	B
Dietilcarbamazina	2 mg/kg via oral 3 vezes ao dia por 10 dias como tratamento da toxocaríase	Sintomas dispépticos, anorexia, febre, calafrios e reações urticariformes	X
Emetina	1 mg/kg ao dia com dose máxima de 60 mg ao dia, divididos em 2 doses intramusculares ao dia, uso por 5 dias	Diarreia, vômitos, neuropatia periférica, fraqueza e arritimias cardíacas relatadas, raramente insuficiência cardíaca	I
Furazolidona	100 mg por via oral de 6/6 h por 7 a 10 dias	Náuseas, vômitos, diarreia, alterações da cor da urina, cefaleia, reações alérgicas, febre, anemia hemolítica, agranulocitose (raro) e infiltrados pulmonares	C
Tinidazol	Amebíase: 50-60 mg/kg ao dia por 3-5 dias Giardíase: 30-50 mg/kg ao dia em dose máxima de 2 g ao dia em dose única	Náuseas, vômitos, diarreia, flatulência, fadiga, anorexia e dispepsia e gosto amargo na boca	C
Artemisina	Artesunato: 1 mg/kg via endovenosa, doses nos tempos zero, 4, 24 e 48 h Artemeter: dose de 2,4 mg/kg via endovenosa, seguida de 1,2 mg/kg por 4 dias	Alterações gastrointestinais, prurido, alteração de transaminases e raramente hipotensão	I
Mefloquina	1.000 mg dia ou 25 mg/kg em dose única	Diarreia, dor abdominal, náuseas, vômitos e vertigens, elevação de transaminases	C
Primaquina	Dose de 15 mg ao dia 1 vez ao dia por 14 dias ou 45 mg 2 vezes por semana por 8 semanas	Dor abdominal, náuseas, dispepsia, prurido, cefaleia, hemólise em deficientes da G6PD e raramente arritimias	C
Quinino	Dose de ataque de 20 mg/kg e depois 10 mg/kg de 8/8 h na malária grave; com a melhora do quadro clínico, passar para o uso oral. O uso oral é através do sulfato de quinino 650 mg de 8/8 h por 3-10 dias associando-se a clindamicina (900 mg a cada 8 h) ou doxiciclina (200 mg ao dia)	Zumbido, cefaleia, anemia hemolítica, embaçamento visual. Hipoglicemia e arritmias	X
Pirimetamina	Na toxoplasmose cerebral em pacientes com SIDA, dose de ataque de 200 mg e depois 50-100 mg diários pelo resto da vida; após 3-8 semanas pode-se tentar reduzir a dose para 25 mg ao dia. Associa-se com sulfadiazina 2-6 g ao dia divididos em 4 doses diárias. Na toxoplasmose em imunocompetentes 25 mg ao dia por 3-4 semanas associados com 2-6 g de sulfadiazina	Exantema, vômitos, eosinofilia, necrose epidérmica tóxica, anemia megaloblástica e plaquetopenia. Pneumonite eosinofílica e, raramente, convulsões e depressão	C

(continua)

Principais drogas antiparasitárias *(continuação)*			
Medicação	Indicações e doses	Efeitos adversos	Classe na gestação
Antimônios pentavalentes: antimoniato de metilglucamina	Dose de 20 mg/kg ao dia em leishmaniose visceral e 15 a 20 mg/kg em leishmaniose cutânea e cutânea-mucosa, uso endovenoso por 15 dias ou 2 vezes por semana, por 5 semanas	Dor abdominal, náuseas, vômitos, aumento de transaminases e amilase, artralgia, exantema e prolongamento do intervalo QT	I
Dietilcarbamazina	2 mg/kg via oral 3 vezes ao dia por 10 dias como tratamento da toxocaríase	Sintomas dispépticos, anorexia, febre, calafrios e reações urticariformes	X

39. Principais drogas antivirais

Medicação	Indicações	Doses	Efeitos adversos	Classe na gestação
Aciclovir	Infecções herpéticas	Herpes simples: 200 mg 5 vezes ao dia por 10 dias Herpes-zóster: 800 mg 5 vezes ao dia por 10 dias Encefalite herpética: 10 mg/kg EV 8/8 h por 10-14 dias Zóster grave em paciente imunodeprimido: 10-12 mg/kg 8/8 h por 7 a 14 dias	Diaforese, tremores, exantema, cefaleia, diarreia, náuseas, vômitos e sintomas extrapiramidais relatados	C
Amantadina		100 por via oral a cada 12 horas ou 200 mg 1 vez ao dia	Tremores, nervosismo, cefaleia, retenção urinária, insônia, náuseas, anorexia, edema periférico, hipotensão ortostática e raramente insuficiência cardíaca	C
Famciclovir	Infecções herpéticas	Herpes simples: 250 mg VO/8 h por 5-7 dias Herpes-zóster: 500 mg a cada 8 h por 7 dias	Cefaleia, náuseas e diarreia, fadiga, febre e vertigens, constipação e diarreia	B
Foscarnet		Dose de 60 mg/kg a cada 8 h por 14 a 21 dias, realizar a infusão em 1 hora	Nefrotoxicidade, neuropatia periférica, arritmias, distúrbios hidroeletrolíticos com hipocalcemia, hipercalcemia, também alterações de fósforo, magnésio e potássio	C
Ganciclovir	Infecções herpéticas, citomegalovírus	2,5-5,0 mg/kg a cada 8 h por 14 a 21 dias. Em imunossuprimidos, dose de 6 mg/kg	Cefaleia, alterações comportamentais, psicose e convulsões. Alterações hematológicas como anemia, leucopenia e trombocitopenia	C
Oseltamivir	Influenza vírus, H1N1	75 mg 2 vezes ao dia por 5 dias	Insônia, vertigens, náuseas e vômitos. Em menos de 1% dos diabéticos pode piorar seu controle	C
Valaciclovir	Infecções herpéticas	Herpes genital e herpes simples: 1 g a cada 12 h por 7 dias Herpes-zóster: 1 g a cada 8 h por 7 dias	Cefaleia, dismenorreia, dor abdominal e náuseas	B

40. Drogas tuberculostáticas

Medicação	Doses	Efeitos adversos	Classe na gestação
Etambutol	15-25 mg/kg ao dia em dose única em dose máxima de 1.200 mg ao dia. Caso insuficiência renal e *clearance* entre 10-50 mL, diminuir a dose em 50% e, se menor que 10 mL, diminuir a dose em 75%	Diminuição de acuidade visual, neurite óptica, hiperuricemia, exantema, prurido, cefaleia, tonturas, artralgias, confusão mental, desorientação e alucinações	B
Etionamida	15-20 mg/kg até dose máxima de 1.000 mg ao dia em dose única diária	Dispepsia, náuseas, vômitos, sialorreia, alterações olfatórias, sonolência, astenia. Convulsões e neuropatia periférica são raras	C
Isoniazida	Dose de 5-15 mg/kg ao dia em dose máxima de 400 mg ao dia em dose única diária	Hepatotoxicidade com icterícia, vasculite, artralgias, trombocitopenia, agranulocitose, eosinofilia e neuropatia periférica	C
Pirazinamida	Dose de 20-35 mg/kg ao dia até dose máxima de 2 g ao dia, tomada em dose única diária. Em caso de insuficiência renal com *clearance* menor que 10 mL, a droga deve ser tomada a cada 48-72 h	Hepatotoxicidade, anemia, tonturas, diarreia, hiperuricemia e artralgias	C

HEMATOLOGIA

41. Fatores de coagulação em hemofilia e reversão de anticoagulação por warfarínicos e heparina

Fator	Dose	Indicação	Efeitos adversos
Fator VIII	Ver Capítulo "Distúrbios da hemostasia no departamento de emergência"	Hemofilia A	Reações locais como eritema ocorrem em apenas 0,36% dos casos. Alterações sistêmicas como tonturas e náuseas são raras
Fator IX	Ver Capítulo "Distúrbios da hemostasia no departamento de emergência"	Hemofilia B	Cefaleia, tonturas, mal-estar inespecífico podem ocorrer. Reações urticariformes são raras
Complexo protrombínico	INR: 2-2,5: 0,9-1,3 mL/kg INR: 2,5-3: 1,3-1,6 mL/kg INR: 3-3,5: 1,6-1,9 mL/kg INR > 3,5: > 1,9 mL/kg	Reversão de anticoagulação por warfarínico	Hipertensão, cefaleia, náuseas, aumento de transaminases e infecção por parvovírus B19
Plasma fresco congelado	15 mL/kg	Reversão de anticoagulação por warfarínico, sangramento em hepatopata	Sobrecarga hídrica, náusea, hipotensão, edema pulmonar
Crioprecipitado	Hipofibrinogenemia: 1 U aumenta em 7-10 mg/dL de fibrinigênio (dose para von Willebrand pode ser menor) Hemofilia: cada bolsa aumenta em 2,5% a atividade	Hemofilia, doença de Von Willebrand, estados com hipofibrinogenemia	
Protamina	Ver Tabela a seguir	Sangramento por heparina	Bradicardia, hipotensão, *flushing*, náuseas
Vitamina K1	0,5-10 mg EV 5-10 mg VO	Reversão de anticoagulação por warfarínico	Anafilaxia, *flushing*, desconforto torácico, dispneia

Reversão por protamina do sangramento por uso de heparinas	
Tempo após infusão	Dose de protamina (mg) para neutralizar 100 unidades de heparina
Imediato	1-1,5
30-60 min	0,5-0,75
> 2 h	0,25-0,375
Heparina SC: 1-1,5 mg/100 U SC.	

42. Agentes hematopoéticos

Medicação	Indicação	Doses	Efeitos adversos	Classe na gestação
Eritropoetina	Anemia da insuficiência renal crônica, anemia associada a neoplasias e HIV	Dose: 50-100 U/kg 3 vezes por semana é segura e efetiva em aumentar. A dose deve ser diminuída se o hematócrito chega a 36% ou se aumentar mais de 4 pontos em um período de 2 semanas. Objetivo de hematócrito entre 30-36. É necessário manter saturação de transferrina de pelo menos 20% e níveis de ferritina de pelo menos 100 ng/mL	Hipertensão, eventos trombóticos, convulsões e exarcebações de porfíria	C
Filgrastima (G-CSF)	Neutropenia associada a quimioterapia, aplasia de medula	Aplicar 5 U/kg/dia (normalmente 1 ampola) por via SC ou EV uma vez ao dia, até neutrófilos > 500 por 2 dias consecutivos	Queixas somáticas, principalmente dores esqueléticas e calafrios. Aumento de coagulabilidade e raros casos de rotura esplênica	C

PSIQUIATRIA

43. Neurolépticos e antipsicóticos

Medicação	Doses	Efeitos adversos	Classe na gestação
Haloperidol	Dose inicial é de 0,5 a 5 mg VO 2 a 3 vezes ao dia, ou 2 a 5 mg IM a cada 4 ou 8 h	Acatisia e distonia. Discinesia tardia e síndrome neuroléptica maligna podem ocorrer. Alterações cutâneas, anorexia, diarreia e constipação Alterações endócrinas como hiperprolactinemia, amenorreia e ginecomastia podem ocorrer	C
Clorpromazina	Em idosos tende-se a usar doses baixas com aumento progressivo menores que 10 mg 3 vezes ao dia. Em pacientes psicóticos pode-se chegar e 200 mg em 3 doses ao dia	Tonturas, hipotensão postural, discinesias e outras alterações piramidais. Icterícia e agranulocitose raramente podem ocorrer. Comparativamente com outras fenotiazidas, efeitos extrapiramidais maiores. Aumento de prolactina, amenorreia e ginecomastia	C
Periciazina (Neuleptil®)	0,5 a 5 mg/dose em até 3 tomadas diárias	Sedação excessiva e hipotensão postural, boca seca, borramento visual, constipação intestinal, tontura, prolongamento do intervalo QT. Alterações endócrinas como hiperprolactinemia, amenorreia e ginecomastia podem ocorrer	C

(continua)

43. Neurolépticos e antipsicóticos *(continuação)*

Medicação	Doses	Efeitos adversos	Classe na gestação
Tioridazina (Melerill®)	10 a 50 mg/dose em até 3 tomadas diárias	Sedação excessiva e hipotensão postural, boca seca, borramento visual, constipação intestinal, tontura, prolongamento do intervalo QT. Alterações endócrinas como hiperprolactinemia, amenorreia e ginecomastia podem ocorrer	C
Risperidona (Risperdal®)	A dose usual é de 0,5 a 4 mg em 1 ou 2 tomadas/dia	Prolongamento do intervalo QT, hipotensão, sedação	C
Olanzapina (Zyprexa®)	Dose de 2,5 a 10 mg/dia em 1 ou 2 tomadas	Sedação, hipotensão, aumento de apetite, aumento do intervalo QT. Apresenta perfil semelhante ao de outros neurolépticos, mas comparativamente com efeitos colaterais menos frequentes e intensos	C
Quetiapina (Seroquel®)	50 mg ao dia até dose máxima de 300 mg ao dia	Hipotensão, tontura, sedação, agitação, reação extrapiramidal, hiperlicemia	C

44. Antidepressivos

Inibidores da recaptação de seroronina			
Medicação	Doses	Efeitos adversos	Classe na gestação
Fluoxetina	Iniciar com dose de 20 mg ao dia, embora dose de 10 mg possa ser mais apropriada para pacientes idosos. A medicação deve ser tomada no período matutino devido à excitação do sistema nervoso central que ocorre no início do tratamento. Aumentos de 20 mg a cada consulta devem ser realizados conforme sintomatologia e tolerância a efeitos adversos; a dose habitual é de 40-80 mg	Redução da libido, náuseas, ansiedade, cefaleia, sonolência, insônia, impotência sexual, anorgasmia, inquietação	C
Sertralina	Iniciada em doses de 50 mg, com dose habitual de 100-200 mg ao dia, podendo chegar até 300 mg em alguns casos. Pode ser utilizada em doses únicas pela manhã ou dividida em duas doses diárias		C
Paroxetina	Iniciada em dose de 20 mg ao dia, em idosos pode-se iniciar com dose de 10 mg ao dia. As doses habituais são de 40-80 mg ao dia, embora alguns autores não excedam 60 mg		C
Citalopram	Dose inicial de 20 mg e dose habitual de 20-60 mg ao dia		C
Fluvoxamina	Dose inicial de 50 mg e dose habitual de 150-250 mg ao dia, podendo eventualmente chegar a 300 mg		C
Mirtazapina	Dose inicial de 15 mg, com dose habitual de 45 mg, podendo ser aumentada até 90 mg ao dia	Fadiga, tontura e leve sedação. A medicação aumenta apetite e peso	C

Tricíclicos

Medicação	Doses	Efeitos adversos	Classe na gestação
Amitriptilina	12,5 a 25 mg/die, em dose única à noite, podendo-se chegar até 200 mg/dia (a nortriptilina tem dose máxima de 150 mg/dia)	Boca seca, tonturas, constipação intestinal, embaçamento visual, palpitações, taquicardia, aumento do apetite, sonolência, náuseas, vômitos, retenção urinária, prurido, ganho de peso, alteração da libido, impotência sexual, hipotensão ortostática, síncope, alterações eletrocardiográficas (QT prolongado, bloqueios atrioventriculares, *torsades de pointes*). Em altas doses, convulsão	C
Clomipramina			C
Imipramina			D
Nortriptilina			D

OUTROS

45. Drogas para o tratamento da artrite gotosa

Medicação	Indicação	Doses	Efeitos adversos	Classe na gestação
Colchicina	Crise aguda de artrites microcristalinas, febre familiar do Mediterrâneo	Crise de gota: inicia-se com 1 mg; a seguir, 0,5 mg a cada 1-2 h até o máximo de 8 mg ou até aparecerem sintomas de intoxicação; não repetir até 3 dias. Na profilaxia de gota: 0,5-1 mg/dia	Náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal. Anorexia, alopécia, hemocitopenias, neuropatia periférica ocorrem mais incomumente	C
Alopurinol	Prevenção de artrite e nefropatia gotosa	Gota leve, 200-300 mg/dia e grave, 400-600 mg/dia, nos hiperprodutores. Nos idosos ou pacientes com disfunção renal, iniciar com 100 mg/dia	*Rash*, síndrome de Stevens--Johnson; náuseas, vômitos e disfunção renal	C
Drogas uricosúricas	Gota com hipoexcreção de ácido úrico (fora de crises)	Probenecid: iniciar com 0,5 g/dia, com aumento gradual até 1-2 g/dia Sulfinpirazona: 50-100 mg 2 vezes ao dia inicialmente, com aumento gradual de 200-400 mg 2 vezes ao dia Benzobromarona: iniciar com 25-50 mg/dia até 200 mg/dia	Probenecid: cefaleia, tontura, anafilaxia, raramente – anemia hemolítica, anemia aplásica, necrose hepática, anafilaxia Sulfinpirazona: náusea, dispepsia, anemia. Mais raramente: agranulocitose, trombocitopania, anemia aplástica	B

46. Medicamentos que devem ser evitados em deficiência de G6PD

Dapsona
Furazolidona
Primaquina
Sulfas
Ácido nalidíxico
Naftalina
Uricase
Niridazol

Índice remissivo

A

D

E

I

K

L

Q

R